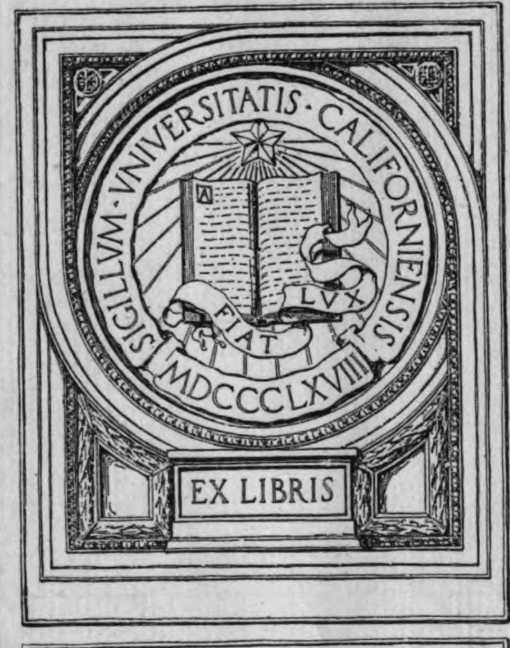
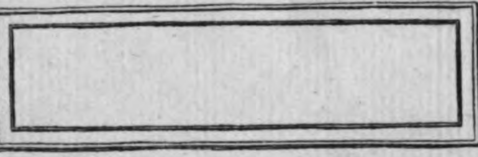
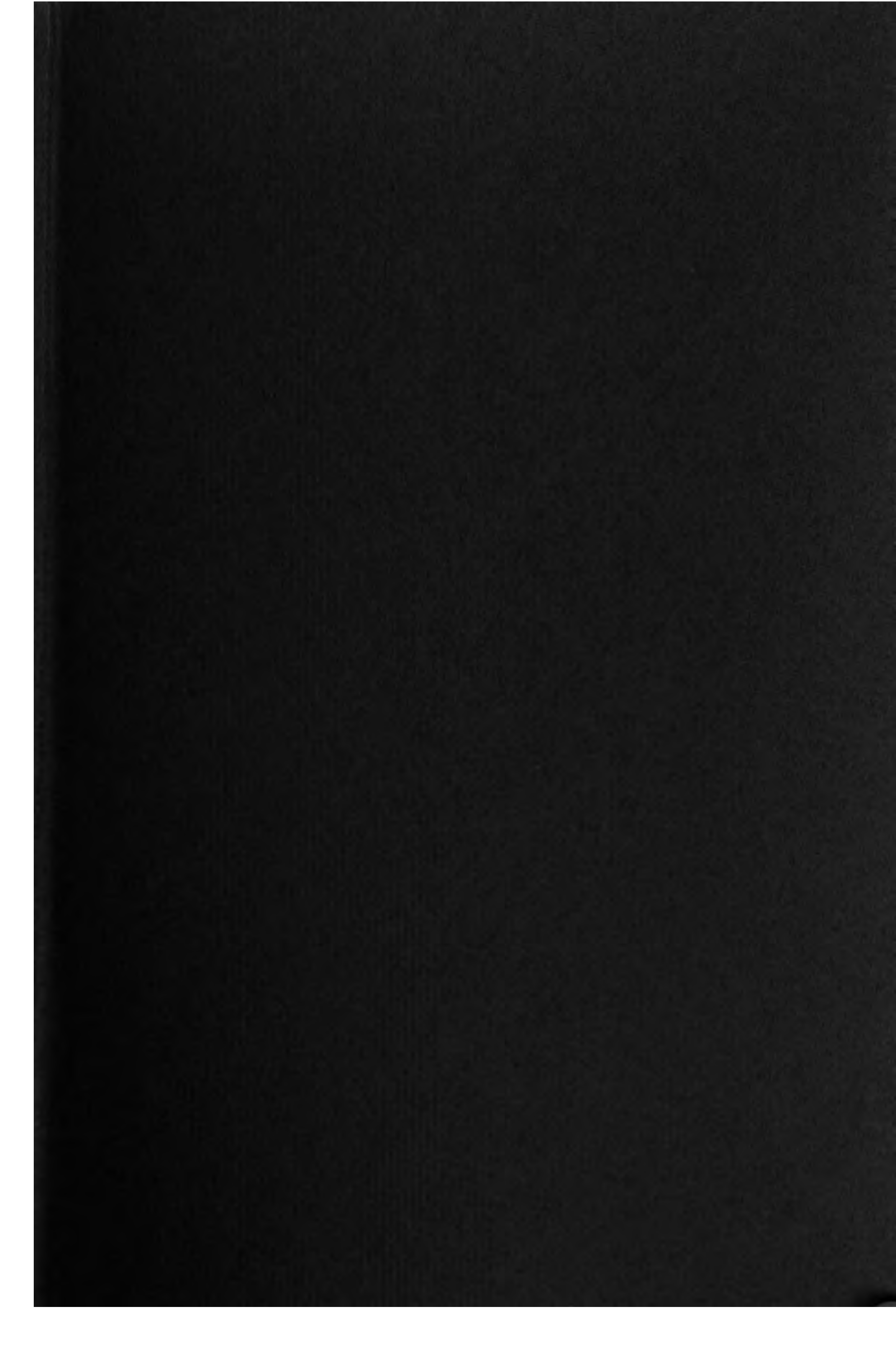
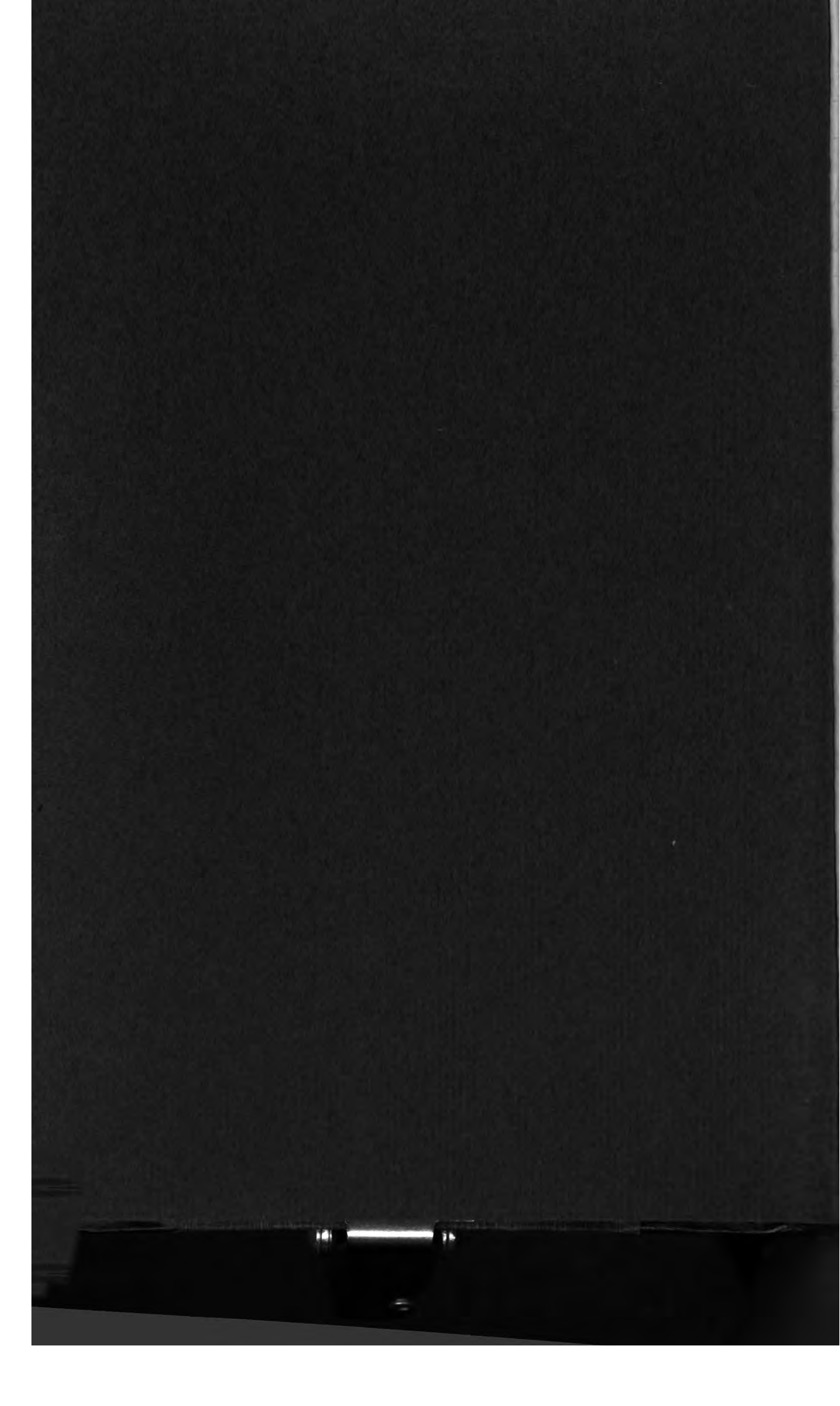
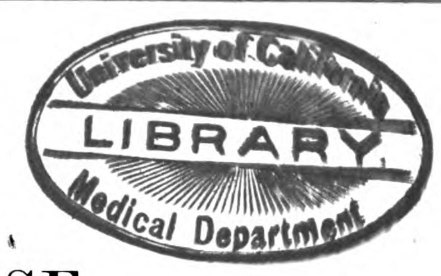



SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
LVX
FIAT
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS









ERGEBNISSE DER INNEREN MEDIZIN UND KINDERHEILKUNDE

HERAUSGEGEBEN VON

F. KRAUS, O. MINKOWSKI, FR. MÜLLER, H. SAHLI,
A. CZERNY, O. HEUBNER

REDIGIERT VON

TH. BRUGSCH, BERLIN, L. LANGSTEIN, BERLIN, ERICH MEYER, STRASSBURG, A. SCHITTENHELM, KÖNIGSBERG

ZWÖLFTER BAND

MIT 126 TEXTABBILDUNGEN UND 4 TAFELN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1913

Druck von Oscar Brandstetter, Leipzig.

Inhaltsverzeichnis.



I. Opsonine und Vaccinationstherapie.

Von

A. Böhme-Kiel.

Mit 26 Abbildungen im Text.

Inhaltsübersicht.

Literatur.

Zusammenfassende Darstellungen finden sich bei

Wright, Studien über Immunisierung. Jena 1909.

Neufeld, Opsonine und Bakteriotropine. Handb. d. pathog. Mikroorganismen. 1908. I. Aufl., 2. Erg.-Bd. u. 1912. II. Aufl. (Dort auch ausführl. Literaturangaben über die Arbeiten theoretischen Inhalts.)

Metchnikoff, Lehre von der Phagocytose und deren experimenteelle Grundlagen. Ebenda.

Aaser, On Fagocytose ag Opsonin. Ref. Weichardts Jahresbericht. **1.**

— Über die Schutzimpfung des Menschen gegen Cholera asiatica. Berliner klin. Wochenschr. 1910.

Achard et Foix, Diagnostic opsonique. Compt. rend. Soc. Biol. **2.**. 1909. S. 771.

Adamson, Boils and carbuncles and their treatment. Practitioner. **83.** 1909. S. 512.

Allen, The common cold: its pathology and treatment. Lancet. **2.** 1908. S. 1589, 1659.

— Muscleplasma: its opsonic power and function in phagocytosis. Med. Assoc. Exeter. Juli, August 1907. Ref. Brit. Med. Journ. **2.** 1907. S. 1409.

— Homologous bacteria as a vaccine in tuberculosis. Journ. of Amer. Med. Assoc. **49.** 1907. S. 202.

— Phagocytosis etc. in sputum as a measure of resistance in tuberculosis. New York Med. Journ. 22. Juli 1907.

Altmann, Diskussion des ärztlichen Vereins Frankfurt a. M. Münchner Med. Wochenschr. 1911. S. 2765.

— und Rauth, Experimentelle Studien über Erzeugung serologisch nachweisbarer Variationen beim Bacterium coli. Zeitschr. f. Imm.-Forsch. u. exper. Therapie. **7.** 1910. S. 629.

Amako, Über die Schwankungen der opsonischen, agglutinierenden und bakteriolytischen Kraft des Serums im Verlaufe der Cholera. Zentralbl. f. Bakteriol. **48.** 1909. S. 602.

Anders, The use of typhoid vaccines in typhoid fever. Journ. of Amer. Med. Assoc. **55.** 1910. S. 2023.

Aoki, Über Kapselbildung der Pneumokokken im Immunserum. Arch. f. Hygiene. 75. S. 393.

Arima, B., Das Schicksal der in die Blutbahn geschickten Bakterien. Arch. f. Hygiene. 73. 1911. S. 265.

Arinkin und Schneider, Zur Kenntnis der Opsonine und ihrer diagnostischen Verwertung. Berliner klin. Wochenschr. 1908. S. 269.

Axamit und Tsuda, Versuche über die Spezifität der opsonischen Wirkung des Normalserums. Wiener klin. Wochenschr. 1907. S. 1045.

Bab, Zur Behandlung von Hautkrankheiten mit Opsoninen. Deutsche med. Wochenschrift. 1911. S. 262.

Badley Scott, T. and G., A record of the treatment of bacterial infections by autogenous vaccines. Lancet. 2. 1912. S. 879.

Bächer, Bakteriolytisches Serum gegen Vibrionen ohne bakteriotrope Wirkung. Zentralbl. f. Bakteriol. 45. 1907. S. 166 .

— Über Beeinflussung der Phagocytose durch normales Serum. Zeitschr. f. Hygiene u. Infekt.-Krankh. 56. 1907. S. 33.

— und Hachla, Zur Kritik der Prüfungsmethoden des Meningokkokenserums. Zeitschr. f. Immun.-Forschg. 5. S. 404.

— und Laub, Zur Frage der antiinfektiösen Wirkung des Diphtherieheilserums. Zentralbl. f. Bakteriol. 61. 1911. S. 254.

— — Über Opsonine und ihre Bedeutung für die Tuberkulinbehandlung. Wiener klin. Wochenschr. 44. 1908.

— — Zur Wirkungsweise des Dysenterieserums. Zeitschr. f. Immun.-Forschg. u. exper. Therap. 4. S. 124.

— und Menschikoff, Über die ätiologische Bedeutung des Bordetschen Keuchhustenbacillus und den Versuch einer spezifischen Therapie der Pertussis. Zentralbl. f. Bakteriol. 61. 1911. S. 218.

— und Wakuschima, Das Verhalten des opsonischen Komplementes und der Antikörper bei der Anaphylaxie. Ebenda. 61. S. 238.

Bail und Kleinhans, Versuche über die Infektiosität von Streptokokken an Meerschweinchen. Zeitschr. f. Immun.-Forschg. 12. S. 199.

Ball, The treatment of rheumatic diseases by vaccines. Brit. Med. Journ. 1. 1911. S. 1105.

— Acute infectious processes due to the streptococcus. Lancet. 1. 1912. S. 1515.

Ballenger, The use of gonococcus vaccine in twenty six patients. Journ. of Amer. Med. Assoc. 50. 1908. S. 1784.

Banks, The variations in scarlet fever of the opsonic power of streptococci. Journ. of Path. and Bact. 12. 1908. S. 113.

Baer, Heilerfolg, Giftwirkung und opsonischer Index bei Behandlung mit Marmoreks Antituberkuloseserum. Münchner Med. Wochenschr. 1907. Nr. 34.

Barikine, Sur le mécanisme de la phagocytose in vitro. Zeitschr. f. Immun.-Forschg. 8. 1910. S. 72.

Barrat, The phagocytosis of red blood cells. Proc. Roy. Soc. 76. 1905. S. 524.

— On opsonins in relation to red blood cells. Ebenda. 97. 1907. S. 1.

Basset-Smith, The treatment of mediterranean fever by means of vaccines. Ref. Weichardts Jahresber. 1907. S. 92.

Bauer, F., Ein Beitrag zur Vaccinetherapie mit opsonischer Kontrolle. Wiener med. Wochenschr. 1909. S. 85.

v. Baumgarten, Über Hämolysine, Bakteriolysine und Opsonine. Münchner med. Wochenschr. 1908. Nr. 28.

Beattie, The source of antibacterial substances in the blood. Brit. Med. Assoc. 1907. Ref. Lancet. 2. 1907. S. 705.

Bechhold, Phagocytosestudien. Münchner med. Wochenschr. 1908. Nr. 34.

Becht and Greer, A study of the concentration of the antibodies in the body fluids of normal and immune animals. Journ. of infect. dis. 37. 1910. S. 127.

Beck, Heilversuche mit der lokalen Immunisierung der Haut nach v. Wassermann. Med. Klin. 1912. S. 907.

Begg, Clarke, Observations of the vaccine treatment of a series of cases of staphylococcus infections. Brit. Med. Journ. **1.** 1910. S. 186.

Benham, The bacteriology and vaccine therapie of the common cold. Brit. Med. Assoc. 1909. Ref. Lancet. **2.** 1909. S. 471.

Bessau und Paetsch, Über die negative Phase. Zentralblatt f. Bakteriol. **68.**

Bezzola, Sind die Hämolysine und die Cytotropine verschiedene Substanzen? Zentralbl. f. Bakteriol. **50.** 1909. S. 522.

— Über die bakteriologischen Eigenschaften des Paratyphus-B.-Immunserums. Zentralbl. f. Bakt. **50.** 1909. S. 541.

Billings, Vaccine therapy in colonbacillus infection of the urinary tract. Amer. Journ of Med. Sc. **139.** 1910. S. 625.

Bine und Lißner, Die Technik der Opsoninbestimmung und ihre Anwendung bei Lungentuberkulose. Münchner med. Wochenschr. 1909. S. 2543.

Bloch, Diskussion zum Vortrag von Neißer im ärztl. Verein zu Frankfurt a. M. 8. Oktober 1911. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1911. S. 2765ff.

Bogomolez, Die Rolle der „substances sensibilisatrices“ (Zwischenkörper) der normalen und spezifischen Sera bei der Phagocytose. Zentralbl. f. Bakteriol. Ref. **43.** S. 288.

Böhme, Über Tuberkulose-Immunopsonine (Bakteriotropine). Münchner med. Wochenschr. 1909. Nr. 22 u. 23.

— Untersuchungen über den Opsoningehalt von Exsudaten. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **96.** 1909. S. 195.

— Zur opsonischen Methodik. Ebenda. **96.** 1909. S. 167.

— Untersuchungen über Opsonine. Münchner med. Wochenschr. 1908. Nr. 28.

— Klinische Untersuchungen über Opsonine. Verhandlungen des Kongr. f. inn. Med. 1909. S. 506.

Boellke, Die Wright'schen Opsonine bei akuten Infektionskrankheiten. Deutsche med. Wochenschr. 1907. S. 1487.

Bolognesi e Zancani, L'indice opsonico nella cloronarkosi. Clinica chirurgica. 1908.

Boni, Opsonine e immuno-opsonine nella pneumonite crupale. Biochemica e Terapia sperimentale. **3.** 1910.

Bordet, Die Alexinfixierung und ihre Bedeutung für die Immunität. Zeitschr. f. Immun.-Forschg. **1.** S. 1.

Bosanquet and French, The influence of antituberculous serum on the opsonic index. Brit. Med. Journ. **1.** 1907. S. 862.

Bossan et Marcelet, Opsonines et métaux colloidaux. Gaz. des hôpit. 1909. S. 1207.

Boettcher, Untersuchungen über Bakteriotropine des Blutserums bei Pneumokokkeninfektion von Kaninchen und Menschen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **98.** 1909. S. 93.

Boughton, Interaction of serum, leukocytes and bacteria in phagocytosis as observed in a case of recurrent and relapsing erysipelas. Journ. of infect. dis. **7.** 1910. S. 111

— Injektions of homologous streptococci killed by galactose in the treatment of supputative complications of contagious diseases. Journ. of infect. dis. **7.** 1910. S. 99.

Boughton-Alcock, Vaccination for typhoid fever by living sensibilised bacilli. Lancet. **2.** 1912. S. 504.

Breton, Massol et Minet, Mesure du pouvoir alexique au cours de divers états pathologiques. Compt. rend. Soc. biol. **2.** 1909. S. 576.

— **et Petit,** Sur les propriétés opsonisantes du sérum dans la fièvre typhoide. Ebenda. **1.** 1907. S. 941.

Brieger und Ehrlich, Beiträge zur Kenntnis der Milch immunisierter Tiere. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. **13.**

Briscoe, Discussion on phagocytosis. Brit. Med. Assoc. Exeter Juli, August 1907. Ref. Brit. Med. Journ. **2.** 1907. S. 1423.

— An experimental investigation of the phagocytic action of the alveolar cells of the lung. Journ. f. Path. u. Bact. **12.** 1908. S. 66.

— Practical Value of Vaccine therapy. Brit. Med. Journ. **2.** 1910. S. 1917.

— **and Williams,** The treatment of pulmonary affections by the inoculation of vaccines controlled by the opsonic index. Practioner. Mai 1908. S. 675.

Browning, On the nature of the opsonins of normal and of immune sera. Journ. of Med. Research. **19.** 1908. S. 201.
Bruck, Über spezifische Behandlung gonorrhoischer Prozesse. Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 11.
— Über Epididymitis gonorrhoica und ihre Behandlung. Med. Klin. 1910. Nr. 21.
— und **Sommer**, Über die diagnostische und therapeutische Verwertbarkeit intravenöser Arthigoninjektionen. Münchner med. Wochenschr. 1913. Nr. 22.
Bulloch, Untersuchungen über den opsonischen Gehalt des Blutserums bei Gesunden und Lupuskranken. Transact. of the Path. Soc. of London. **56.** Teil III. 1905, und Wright, Stud. über Immun. S. 81.
— and **Atkin**, Versuche über die Art und Weise der opsonischen Wirkung des Blutserums. Proc. Roy. Soc. 24. 1904, und Wright, Stud. über Immun. S. 69.
— and **Western**, The spezifity of the opsonic substances in the blood serum. Proc. Roy. Soc. **77.** 1906. S. 531, und Wright, Studien.
Bürgers, Über den Gehalt und Bau der Alexine und Opsonine im mütterlichen und fötalen Serum. Zeitschr. f. Immun.-Forschg. **5.** S. 638.
— und **Hösch**, Über Angriffsstoffe (Aggresine). Ebenda. **2.** S. 31.
— und **Meisner**, Über den Bau der Opsonine, Bakteriotropine und Agglutinine. Ebenda. **11.** 1911. S. 528.
Bushnell, The treatment of pernicious anaemia by vaccines. Brit. Med. Assoc. 1907. Ref. Lancet. **2.** 1907. S. 522.
— and **Troup**, The technique of opsonic estimation. Lancet. **2.** 1908. S. 185.
Busse, Phagocytose und Arnethsches Blutbild. Münchner med. Wochenschr. **2.** 1910.
— Opsoninuntersuchungen bei Mutter und Kind. Gynäk. Rundschau. **3.** Nr. 21.
— Über die Fehlergröße und Fehlerquellen im Opsoninversuch. Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 13.
Butler and Long, Vaccine and serum treatment of gonorrhoea in female children. Journ. of Amer. Med. Assoc. **51.** 1908. S. 1301.
Butler-Harris, On treatment by bacterial vaccine. Lancet. **1.** 1908. S. 790.
— Diskussion. Brit. Med. Assoc. 1909. Ref. Brit. Med. Journ. **2.** 1909. S. 530.
— Treatment by bacterial vaccines. Practitioner. Mai 1908. S. 647.
Calmette, Breton et Petit, Influence de la tuberculine sur la phagocytose „in vitro" du bacille tuberculeux. Compt. rend. Soc. biol. **2.** 1907. S. 324.
Campbell, Suggested modification in the opsonic estimation of tubercle. Brit. Med. Journ. **1.** 1907. S. 866.
Carmalt-Jones, The treatment of bronchial asthma by a vaccine. Brit. Med. Journ. **2.** 1909. S. 1049.
— and **Humphreys**, A note on the treatment of pyorrhea alveolaris by inoculation with a bacterial vaccine. Lancet. **2.** 1907. S. 1818.
— A review of the inoculation treatment of tuberculosis. Brit. Med. Journ. **2.** 1909. S. 531.
Carpi, L'indice opsonico nella cura della tisi polmonare col pneumotorace. Gaz. Med. Ital. 1909. Nr. 23. Ref. Weichardts Jahresber. 1909.
Castellani, Observations on typhoid vaccination in man with attenuated live cultures. Zentralbl. f. Bakteriol. **52.** 1909. S. 52.
Cathoire, Recherches du pouvoir opsonisant du sérum des porteurs sains de méningocoques. Compt. rend. Soc. biol. **2.** 1910. S. 240.
Caulfield, On the activation of opsonin in heated human serum. Journ. of infect. dis. **5.** 1908. S. 245.
Caussade, Opsonines et sporotrichose. Ref. Semaine méd. 1908. S. 335.
Chapin and Cowie, The separation of opsonic amboceptor and complement in the cold. Journ. of Med. Research. **17.** 1907/08. S. 213.
Christophers and Bentley, Phagocytosis of red blood cells in blackwater fever. Ref. Journ. of Amer. Med. Assoc. **50.** 1908. S. 1383.
Churchill and Soper, The inoculation treatment of gonococcus vulvovaginitis in children. Ebenda. **51.** 1908. S. 1298.

Chyosa, H., Über die Verschiedenheit der Normalopsonine. Arch. f. Hyg. **72.** S. 196.
Clark and Sutherland, On the effect of tuberculin on the general tuberculo-opsonic index in tuberculous patients. Lancet. **2.** 1907. S. 158.
— and Simonds, A study of typhoid opsonins. Journ. of infect. dis. **8.** 1908. S. 1.
Cole and Meakins, The treatment of gonorrhoeal arthritis by vaccines. Johns Hopkins Hosp. Bull. 1907. S. 223.
Coenen, Untersuchungen über Staphylokokken-Opsonine. Beitr. z. Klin. Chir. **63.** 1909. S. 347.
Copelli, M., Opsoninismo e fagocitismo. Boll. della Soc. Med. di Parma. 1909.
— Sul valore diagnostico e prognostico dei metodi opsonici e fagocitarii nella tuberculosi. Ebenda. Juli 1909.
Cowie and Chapin, On the reactivation of heated normal human opsonic serum with fresh diluted serum. A contribution to the study of the structure of opsonins. Journ. of Med. Research. **17.** 1907/08. S. 57.
— A method for obtaining human plasma free from chemical action. Ebenda. **21.** 1909. S. 327.
Crace-Calvert, Observations on the opsonie index in tuberculous patients undergoing sanatorium treatment. Brit. Med. Journ. **2.** 1906. S. 19.
Cramp, Chronic glanders in man. Journ. of Amer. Med. Assoc. **56.** 1911. S. 1379.
Da Costa und Beardsley, The resistance of diabetics to bacterial infection. Ref. Weichardts Jahresber. 1908.
Davis, Studies in meningococcus infections. Journ. of infect. dis. **4.** 1907. S. 558.
— Immune bodies in urinary infections with colon bacilli and treatment by inoculation. Journ. of infect. dis. **6.** 1909. S. 224.
Dawson and Basset, A turbidometer for estimating the number of bacteria in autogenous vaccines. Zentralbl. f. Bakteriol. **58.** 1911. S. 638.
Dean, G., Phagocytosis and bactericidal action. Brit. Med. Assoc. 1907. Ref. Brit. Med. Journ. **2.** 1907. S. 1409.
— An experimental enquiry into the nature of the substance in serum which influences phagocytosis. Proc. Roy. Soc. **76.** 1905. S. 506, und **78.** 1907. S. 399.
Denys, Zentralbl. f. Bakteriol. **24.** 1898.
— und Leclef, La Cellule. **11.** 1895.
Dohi, Über die Einwirkung des Sublimats auf die Leukocyten. Zeitschr. f. Immun.-Forschg. **2.** S. 501.
Dopter, Vaccination contre la dysentérie bacillaire. Ann. Pasteur. 1909. S. 677.
Dudgeon, On the presence of haemagglutinins, haemopsonins, and haemolysins in the blood obtained from infectious and non infectious diseases in man. Proc. Roy. Soc. **80.** 1908. S. 531, und **81.** 1909. S. 207.
— On acute and chronic infections of the urinary tract due to the bacillus coli. Lancet. **1.** 1908. S. 615.
— Panton and Wilson, Influence of bacterial endotoxins on phagocytosis. Proc. Roy. Soc. **82.** 1910. S. 406.
v. Dungern, Die Antikörper. Jena 1903.
Eason, Phagocytosis of erythrocytes, and the question of opsonin in paroxysmal haemoglobinuria. Edinborough Med. Journ. **63.** 1907. S. 440.
Eggers, On the effect of reaction and of certain salts on normal opsonins. Journ. of infect. dis. **6.** 1909. S. 662.
— On the interaction of thermolabile and thermostabile opsonine substances in normal serum. Journ. of infect. dis. **5.** 1908. S. 263.
v. Einsiedel, Einiges über die Wirkung des Opsonogens. Deutsche med. Wochenschr. 1912. S. 1976.
Eisenberg, Des leucocidines et hémolysines chez les anaerobies. Ann. Pasteur. **22.** S. 430.
v. Eisler und Sohma, Untersuchungen über den Opsoningehalt des Blutes gesunder und immunisierter Mütter und Neugeborener. Wiener klin. Wochenschr. 1908. S. 684.
Ellern, Über die immunisatorische Behandlung des Heufiebers nach Wright. Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 34. S. 1590.

Ellets, A note on the effect of bodily exertion on the opsonic index of healthy persons. Brit. Med. Journ. **2.** 1906. S. 131.

Eloesser, Opsoninbestimmungen bei Abscessen. Münchner med. Wochenschr. 1908. S. 1663.

Eyre and Payne, The vaccine treatment of periodontal disease. Lancet. **1.** 1910. S. 531.

— and Stewart, The treatment of gonococcus infections by vaccine. Lancet. **2.** 1909. S. 76.

Filia, Il potere opsonico del sangue nelle pulmoniti infantili. Biochemica e terapia sperimentale. **6.** 1910.

Fleming, Bacteriology and vaccine treatment of acne vulgaris. Brit. Med. Journ. **1.** 1907. S. 533.

— Some observations on the opsonic index with special reference to the accuracy of the method, and to some of the sources of error. Practitioner. Mai 1908. S. 607.

Fletcher, A rational indication for bacterial vaccine in typhoid fever. Journ. of Amer. Med. Assoc. **56.** 1911. S. 1102.

Forbes and Newsholme, Membranous rhinitis. Lancet. **1.** 1912.

Fornet, Die Bedeutung und das Wesen der Opsonine. 3. Tag d. fr. Vereinigung f. Mikrobiol. Wien 1909. Zentralbl. f. Bakteriol. 1909. Ref.

— und Krenker, Der diagnostische und prognostische Wert von Opsoninuntersuchungen bei Tuberkulose. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **97.** 1909. S. 282.

— und Porter, Opsonine und Antiopsonine in ihrer Wirkung auf Tuberkelbacillen. Zentralbl. f. Bakteriol. **51.** S. 138.

— — Über den Bau der Opsonine. II. Paratyphusopsonine. Zentralbl. f. Bakteriol. **48.** 1908. S. 461.

Freeman, Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculation of pollen vaccine. Lancet. **2.** 1911. S. 814.

Friedberger und Hartoch, Über Beschleunigung und Verstärkung der Opsoninwirkung durch präcipitierende Sera. Zeitschr. f. Immun.-Forschg. **4.** 218.

— und Scymanowski, Einfluß der Leukocyten auf die Anaphylatoxinbildung in vitro. Ebenda. **11.** 1911. S. 485.

Friedländer, W., und Reiter, Über Vaccinebehandlung gonorrhoischer Komplikationen. Berliner klin. Wochenschr. 1910. S. 1663.

Fromme, Über die diagnostische und therapeutische Bedeutung der Gonokokkenvaccine bei der Gonorrhoe der Frauen. Verhandl. d. Berliner med. Gesellsch. v. 8. Mai 1912 (s. Berliner klin. Wochenschr.).

de Gaspery, „La Phase négative" de Wright dans la vaccination antityphique des jeunes lapins. Zentralbl. f. Bakteriol. **62.** 1912. S. 161.

Gäthgens, s. Müller, Gäthgens und Aoki.

— Über Opsoninuntersuchungen bei Typhusbazillenträgern. Deutsche med. Wochenschrift. 1909. Nr. 31.

Glynn and Cox, Variations in the inherent phagocytic power of leucocytes. Journ. of Pathol. and Bacteriol. **14.** 1910. S. 90.

Goadby, A preliminary note on the treatment of alveolar osteitis by means of vaccine. Brit. Med. Journ. **2.** 1905. S. 562.

Goggia, Tuberculose e fagocitosi. Annale dell' istituto Maragliano. **2.** 1908. S. 263.

Goodman, On the leukocytotoxins of normal serum. Journ. of infect. dis. **5.** 1908. S. 173.

v. Graff, Experimentelle Beiträge zur Erklärung der Wirkungsweise der Bierschen Stauung. Münchner med. Wochenschr. 1908. S. 277.

Graham, On the phagocytability of pneumococci in the sputum in pneumonia. Journ. of infect. dis. **5.** 1908. S. 273.

— The influence of ether and ether anestesia on bacteriolysis, agglutination and phagocytosis. Journ. of infect. dis. **8.** 1911. S. 147.

Gray, Vaccine treatment in surgery. Edinborough Med. Journ. **1.** 1908. S. 108.

Greenwood and White, A biometrical study of phagocytosis with special reference to the „opsonic index". Biometrica. **7.** S. 505. Ref. Brit. Med. Journ. **2.** 1910. S. 2035.

v. Gruber, Über Opsonine. 3. Tag d. Fr. Vereinigung f. Mikrobiol. in Wien. 1909. Zentralbl. f. Bakteriol. **44.** Ref.

v. Gruber und Futaki, Über die Resistenz gegen Milzbrand und über die Herkunft der milzbrandfeindlichen Stoffe. Münchner med. Wochenschr. 1907. Nr. 6.

Grünspan, Über den Einfluß von Chininlösungen auf die Phagocytose. Zentralbl. f. Bakteriol. **48.** 1909. S. 444.

Guggisberg, Über die klinische Verwendung der Opsonine bei Schwangeren und Wöchnerinnen. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. **64.** S. 136.

Hamburger und Hekma, Quantitative Studien über Phagocytose. I. Biochem. Zeitschr. **3.** S. 88. II. Ebenda. **7.** S. 102. III. Ebenda. **9.** S. 215.

— — Zur Biologie der Phagocytose. Ebenda. **9.** S. 512.

Hamburger und de Haan, Zur Biologie der Phagocyten. VI. Ebenda. **24.** S. 471.

Hamilton, A., The value of opsonic determination in the discovery of typhoid carriers. Journ. of infect. dis. **7.** 1910. S. 393.

— The opsonic index and vaccine therapy of pseudodiphtheric otitis. Journ. of. infect. dis. **4.** 1907. S. 313.

— and Cooke, Inoculation treatment of gonorrhoeal vulvo-vaginitis in children. Journ. of infect. dis. **5.** 1908. S. 158.

— Gonococus vulvovaginitis in children. Journ. of Amer. Med. Assoc. **54.** 1910. S. 1196.

Haendel, Zur Differenzierung der Ruhrbakterien mittels der Agglutination, der Komplementablenkung und der bakteriotropen Immunserumwirkung. Arbeiten a. d. Kais. Gesundh.-Amte. **28.** 1908. S. 358.

Haentjens, Über das Ausbleiben der Phagocytose bei Komplementbindung. Münchner med. Wochenschr. 1907.

Hartoch und Willim, Über nichtspezifischen Opsoninschwund bei Komplementverarmung des Serums trypanosomenerkrankter Tiere. Wiener Klin. Wochenschr. 1908. S. 1411.

— und Sirensky, Über die Beeinflussung des opsonischen Index durch subcutane Seruminjektionen. Zeitschr. f. Immun.-Forschg. **8.** 1910. S. 602.

Hata, Über Konstitution und Spezifität der Opsonine im normalen Serum. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. **61.** S. 81.

Hecht und Klausner, Über neuere Gonorrhoebehandlung. Berliner klin. Wochenschrift. 1911. S. 894.

Heinemann und Gatewood, Concentration of antistreptococcic and antigonococcic sera. Journ. of infect. dis. **10.** 1912. S. 416.

Hektoen, On the spezifity of opsonins in normal serum. Journ. of infect. dis. **5.** 1908.

— Opsonins distinct from other antibodies. Ebenda. **6.** 1909. S. 78.

— On the mechanism of opsonic action. Ebenda. **6.** 1909. S. 66.

— The opsonic index in certain acute infectious diseases. Zentralbl. f. Bakteriol. **44.** 1907. S. 456.

— Phagocytosis and opsonins. Journ. of the Amer. Med. Assoc. **46.** 1907. S. 1402.

— Phagocytosis of red corpuscles. Journ. of infect. dis. **3.** 1906. S. 721.

— Are opsonins distinct from other antibodies. Ebenda. **3.** 1906. S. 434.

— On the production of antibodies. Ebenda. **9.** 1911. S. 103.

— and Carlson, On the distribution of antibodies and their formation by the blood Ebenda. **7.** 1910. S. 319.

Hewlett, The effect of the injection of intracellular constituents of bacteria on the opsonizing action of the serum of healthy rabbits. Proc. Roy. Soc. **81.** 1909. S. 325.

Heynemann und Barth, Opsoninbestimmungen bei puerperaler Infektion. Zeitschrift f. Geburtsh. u. Gynäk. **63.** 1908. S. 325.

Hohlweg, Zur Diagnose und Therapie der Nierentuberkulose. Münchner med. Wochenschr. 1911. Nr. 51.

Hopkins, Phagocytosis of red blood cells after transfusion. Arch. f. internal. Med. **6.** 1910. S. 270.

Horder, Ulcerative Endocarditis and its treatment by vaccine therapy. Practioner. Mai 1908. S. 714.

— On vaccine therapy. Practitioner. **85.** 1910. S. 291.

Houston, On typhoid carriers. Brit. Med. Journ. **2.** 1909. S. 1056.

— and Rankin, A note on the opsonic power of the serum with reference to the meningococcus cerebro-spinal fever occurring in the Belfast epidemie. Lancet. **1.** 1907. S. 1213.

— — The opsonic and agglutinative power of blood serum in cerebrospinal fever. Brit. Med. Assoc. 1907. Ref. Brit. Med. Journ. **1.** 1907. S. 1414.

Hüffel, Vaccinediagnose und Therapie der chronischen Gonorrhoe beim Weibe. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. **36.** Heft 3. S. 343. Sammelreferat.

Huggard and Morland, The action of yeast in tuberculosis, its influence on the opsonic index. Lancet. **1.** 1905. S. 1493.

Huggenberg, Untersuchungen über Phagocytose der Streptokokken. Zentralbl. f. Bakteriol. **55.** 1910. S. 53.

Inman, The effect of exercise on the opsonic index of patients suffering from pulmonary tuberculosis. Lancet. 25. Jan. 1908.

— The value of the opsonic index in the treatment of pulmonary tuberculosis. Practitioner. Mai 1908. S. 661.

— Medical report for the year 1910 of the Hosp. for consumption and diseases of the chest. London.

— A contribution to the studies of secondary infections in pulmonary tuberculosis. Lancet. **1.** 1912.

Irons, The treatment of gonococcus arthritis by injections of dead gonococci and the clinical reaction wich follows the injections. Journ. of infect. dis. **5.** 1908. S. 279.

Jakoby und Schütze, Über den Einfluß resorbierter Salizylsäure auf die opsonischen Serumfunktionen. Biochem. Zeitschr. **9.** 1908. S. 527.

Jeans and Sellards, The tuberculo-opsonic index and treatment by tuberculin. Johns Hopk. Hosp. Bull. 1907. S. 232.

Jobling, Standardization of the antimeningitisserum. Journ. of Exper. Med. **11.** 1909. S. 614.

Jochmann, Über die Beziehungen der proteolytischen Leukocytenfermente zur allgemeinen Immunität. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. **61.** S. 71.

— und Michaelis, Über neuere Gesichtspunkte der Scharlachbehandlung. Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 20.

Johnson, The treatment of erysipelas by inoculation with a specific vaccine. Journ. of Amer. Med. Assoc. **52.** 1909. S. 747.

Josué et Paillard, Influence de l'adrénaline sur le pouvoir opsonique. Compt. rend. Soc. biol. **2.** 1910. S. 657.

— — Influence des extraits des capsules surrénales sur le pouvoir opsonique. Compt. rend. Soc. biol. **1.** 1910. S. 698.

Jundell, Opsonine der Frauenmilch und Kuhmilch. Hygiea. 1912. S. 3.

Keith, On the relationship between haemolysis and the phagocytosis of red blood cells. Proc. Roy. Soc. **77.** 1906. S. 537.

— Über die Beziehungen zwischen Hämolyse und der Phagocytose der roten Blutzellen. Ebenda. **77.** und Wright, Stud. üb. Immunität. S. 129.

Kämmerer, Über Opsonine und Phagocytose im allgemeinen. Münchner med. Wochenschr. 1907. S. 1916.

— Versuch einer neuen klinischen Methode der Opsoninbestimmung. Ebenda. 1908. S. 1065.

Kentzler, Untersuchungen über Phagocytose und Opsonine. Zeitschr. f. klin. Med. **67.** 1909. S. 131.

— und v. Benczur, Über die Wirkung der Antipyretica auf die Phagocytose. Ebenda. **67.** 1909. S. 242.

Klien, The opsonins in typhoid immunity. Johns Hopk. Hosp. Bull. 1907. S. 245.

Knorr, A contribution to the study of the opsonins. Journ. of Amer. Med. Assoc. **48.** 1907. S. 1255.

Koch, J., Über die Bedeutung und Tätigkeit des großen Netzes bei der peritonealen Infektion. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. **69.** 1911. S. 417.
Köhlisch, Untersuchungen über die Bedeutung der Opsonine bei Tuberkulose. Ebenda. **68.** 1911. S. 193.
Korschun, Sur l'action bactéricide de l'extrait luecocytaire des lapins et des cobayes. Ann. Pasteur. **22.** S. 586.
Kößler und Neumann, Opsonischer Index und Tuberkulosetherapie nebst Beiträgen zur Technik und Dosierung der Tuberkulosetherapie. Wiener klin. Wochenschrift. 1909. S. 1547.
— — Opsonine und Schwangerschaft. Ebenda. 1908. S. 502.
Kotzenberg und Much, Zur Therapie und Bakteriologie der eitrigen Perforationsperitonitis. Deutsche med. Wochenschr. 1909. S. 201.
Kraus und Baecher, Über Meningokokkenserum. Zeitschr. f. Immun.-Forschg. **3.** S. 9.
Latham, The vaccine treatment of bronchitis. Practioner. **85.** 1910. S. 737.
— The treatment of lobar pneumonia. Ebenda. **83.** 1909. S. 448.
— and Inman, A contribution to the study of the administration of tuberculin in pulmonary tuberculosis. Lancet. **2.** 1908. S. 1280.
— Spitta, Inman, Administration of tuberculin and other vaccines by the mouth together with normal saline solution and fresh horse serum. Roy. Soc. of Med. 24. März 1908. Ref. Lancet. **1.** 1908. S. 934.
Lawson and Stewart, A study of some points in relation to the administration of tuberculin. Lancet. **2.** 1905. S. 1679.
Ledingham, The influence of temperature on phagocytosis. Proc. Roy. Soc. **80.** 1908. S. 188.
— The phagocytosis of so called neutral substances. Zeitschr. f. Immun.-Forschg. **3.** S. 119.
Leishman, Some points concerning typhoid vaccine. Practitioner. **85.** 1910. S. 288.
— Phagocytoseversuche. Brit. Med. Journ. **1.** 1902. S. 73.
Levaditi et Inman, Contribution à l'étude des opsonines. I note Compt. rend. Soc. biol. 1907. **1.** S. 683
— — II note. Ebenda. **1.** 1907. S. 725.
— — III note. Ebenda. **1.** 1907. S. 817.
— — IV note Ebenda. **1.** 1907. S. 869.
— et Kößler, Contribution à l'étude des opsonines normales. Anti-compléments et anti-opsonines. Ebenda. **1.** 1907. S. 685.
— et Mutermilch, Mécanisme de la phagocytose. Ebenda. **1.** 1910. S. 1079.
— — Diagnostic des trypanomiases par le phénomène de l'attachement. Ebenda. **2.** 1910. S. 635.
Levy und Fornet, Über Filtrataggressine. Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 26.
— und Hamm, Über kombinierte aktiv-passive Schutzimpfung und Therapie beim Puerperalfieber. Münchner med. Wochenschr. 1909. Nr. 34.
v. Liebermann und v. Fenyvessy, Hämotrope Wirkung von aus hämolytischen Seris isolierten Immunkörpern. Zeitschr. f. Immun.-Forschg. **2.** S. 431.
Lindemann, Über Tropine und Opsonine im Diphtherieimmunserum. Arbeiten a. d. Kais. Gesundh.-Amte. **36.** 1910. S. 163.
— Beitrag zur Kenntnis der Pneumokokkeninfektion. Ebenda. **38.** 1911. S. 233.
Livierato und Crossonini, Untersuchungen über die tuberkulösen Exsudate beim Menschen in ihren Beziehungen zur Immunität. Zentralbl. f. Bakteriol. **58.** 1911. S. 139.
Löhlein, M., Sur la phagocytose in vitro de microbes pathogènes. Ann. Pasteur. **19.** S. 647.
— Observations sur la phagocytose in vitro. Ebenda.. **20.** S. 939.
Loreday and Ramsbottom, Die Opsonintherapie und Diagnostik. Med. Chronicle 1908. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1909. S. 95.
Lüdke, Die Serumtherapie des Abdominaltyphus. Ebenda. 1912. S. 907.

Lüdke, Über Partialgifte im Bakterienprotoplasma. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1909. S. 106.
Luetscher, Virulence of pneumococci in lobar pneumonia. Journ. of infect. dis. **9.** 1911.
Mac Cririck, The streptococco-opsonic index in scarlatina, erysipelas and puerperal fever. Journ. of Path. and Bact. **16.** 1911.
Macdonald, Pneumonia. Pathol. Soc. of London 17. Jan. 1905. Ref. Brit. Med. Journ. **1.** 1905. S. 136.
— Results in the treatment of thirty cases of otitis media by vaccine therapy. Journ. of Amer. Med. Assoc. **56.** 1911. S. 1647.
— Observations drawn from one hundred cases treated by vaccine therapy. Ebenda. **54.** 1910. S. 966.
Mac Farland, The nephelometer. Ebenda. **49.** 1907. S. 1176.
Mac Gregor, On the accurence of erythro-agglutinins and erythro-opsonins in the blood of certain cases of cerebro-spinal meningitis. Journ. of Path. and Bact. **14.** 1910. S. 184.
— Immunity-phenomenon in cerebro spinal meningitis: Opsonins. Ebenda. **14.** 1910. S. 503.
Mac Kenzie, Clinical remarks on a case of cerebro-spinal meningitis or spotted fever treated by lumbar-puncture and vaccine injections: with recovery. Brit. Med. Journ. **1.** 1907. S. 1407.
Mac Watters, Vaccine therapy in general practice. Practitioner. **83.** 1909. S. 327.
Maiocchi, Sulle applicacioni practiche della teoria delle opsonine nel campo. chirurgico. Clinica Chirurgica. 1908.
Manaud, Action „in vitro" de la tuberculine sur les propriétés opsoniques des sérums. Compt. rend. Soc. biol. **1.** 1909. S. 563.
Manwaring and Ruh, The effect of certain surgical antiseptics and therapeutic agents on phagocytosis. Journ. of Exper. Med. **9.** 1907. S. 473.
Marbé, Les opsonines dans les états thyroidiens III. Compt. rend. Soc. biol. **2.** 1908. S. 612.
Marchand, Arch. de méd. expér. 1898.
de Marchis, Le modificatione del potere opsonico del siero di sangue nella polmonite fibrinosa. Lo Sperimentale. **56.** 1908.
Marshall, The influence of dilution of serum on its opsonising power. Journ. of Path. and Bacteriol. **12.** 1908. S. 378.
Massone, Über die giftzerstörenden Eigenschaften der Leukocyten. Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 52.
Matthews, Notes on the therapeutic application of stock vaccines in the treatment of bacterial infections. Lancet. **2.** 1908. S. 925.
Meakins, Phagocytic immunity in streptococcus infections. Journ. of exper. Med. **11.** 1909. S. 815.
— Phagocytic immunity. Ebenda. **11.** 1909. S. 100.
— An experimental study of opsonic immunity to staphylococcus aureus. Ebenda. **12.** 1910. S. 67.
Meakin and Wheeler, Observations on the opsonic index of patients undergoing sanatorium treatment for phthisis. Brit. Med. Journ. **2.** 1905. S. 1396.
Meek, Phagocytosis of erythrocytes by endothelial cells. Lancet. **2.** 1910. S. 1266.
Mennes, Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. **25.** S. 413.
Menzer, Über Vaccinetherapie. Verein d. Ärzte in Halle a. S. 26. Juli 1911. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1911. S. 2638.
Metchnikoff und Besredka, Des vaccinations antityphiques. Ann. Pasteur. 1911. S. 685.
Meyer, Über die Opsonine des Normalserums. Berliner klin. Wochenschr. 1908. S. 951.
Michaelis, G., Die Lehre von den Opsoninen in ihrer Bedeutung für die Praxis. Ebenda. 1910. Nr. 42. S. 1919.
— Die spezifische Behandlung der bacillären Infektion der Harnorgane. Fol. serol. **7.** 1911.

Milhit, Les opsonines. Thèse. Paris 1909.
— Passage des opsonines de la mère au foetus. Gaz. des hôpit. 1909. S. 847.
Miller, On the vaccine treatment of infectious diseases. Ref. Lancet. 2. 1908. S. 1148.
Miyaje, Über den Einfluß von Leukocyten und Leukocytenextrakten auf die Anaphylatoxinbildung. Zeitschr. f. Immun.-Forschg. 13. 1912. S. 496.
Möllers und Heinemann, Über die stomachale Anwendung von Tuberkulinpräparaten. Deutsche med. Wochenschr. 1911. S. 1825.
Moss, Studies on opsonins. Johns Hopk. Hosp. Bull. 1907. S. 237.
Much, Opsoninuntersuchungen. Münchner med. Wochenschr. 1908. S. 496.
— Immunität und Immunitätsreaktionen. Jahrb. d. Hambg. Krankenanstalten. 13. S. 1.
— Die Opsoninreaktion. Med.-kritische Blätt. 1. 1910. S. 51.
— und Zoeppritz, Opsoninuntersuchungen bei Puerperalerkrankungen. Mitteil. a. d. Hambg. Staatskrankenhause. 8. 1908. Heft 6. S. 155.
Muir and Martin, On the combining properties of the opsonin of an immune serum. Proc. Roy. Soc. 79. 1907. S. 187.
Müller, Paul Th., Einige Versuche über die Rolle der Bakterienlipoide bei der Phagocytose. Zeitschr. f. Immun.-Forschg. 2. S. 61.
— Die therapeutische und diagnostische Bedeutung der Vaccination bei Gonorrhoe des Mannes. Med. Klin. 1912. S. 1739.
— Gaethgens und Aoki, Vergleichende Untersuchungen zur Auswertung der diagnostischen Methoden bei Rotz. Zeitschr. f. Immun.-Forschg. 8. 1911. S. 626.
Murray, The standardizing of vaccines. Brit. Med. Journ. 1. 1908. S. 685.
Mutermilch, Sur la nature des opsonines. Compt. rend. Soc. biol. 2. 1909. S. 654.
Nadejde, La diminution de l'alexine dans le sérum des cobayes anaphylactisés pour le sérum de cheval et des cobayes vaccinés contre ce sérum. Compt. rend. Soc. biol. 1. 1911. S. 288.
Nattan-Larrier et Parvu, Recherches sur l'indice opsonique dans le diabète sucré. Compt. rend. Soc. biol. 2. 1908. S. 590.
zur Nedden, Über die Bedeutung der Opsonine für das Auge. Zeitschr. f. Augenheilk. 19. S. 314.
Neißer, M., Über die Vaccinationstherapie. Ärztl. Verein in Frankfurt a. M. 9. Okt. 1911. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1911. S. 2765.
— Diskussionsbemerkung zu Gruber. 3. Tag d. Fr. Vereinig. f. Mikrobiol. Zentralbl. f. Bakteriol. Ref. 44. 1909.
— und Guerrini, Über Opsonine und Leukostimulantien. Arbeit a. d. Institut f. exper. Therap. zu Frankfurt a. M. 1908. Heft 4. S. 5.
Neufeld, Opsonine und Bakteriotropine. Handb. d. pathog. Mikroorganismen von Kolle-Wassermann. 2. Erg.-Bd. 1908 (vgl. dort das Verzeichnis der älteren Arbeiten Neufelds).
— Weitere Untersuchungen über die Wertbestimmungen des Genickstarreserums. Arbeiten a. d. Kais. Gesundh.-Amte. 34. S. 266.
— Zur Frage der Identität von Tropinen und Lysinen. Zentralbl. f. Bakteriol. 51. 1909. S. 572.
— und H. Dold, Über Bakterienempfindlichkeit und ihre Bedeutung für die Infektion. Berliner klin. Wochenschr. 2. 1911. S. 55.
— und Händel, Über die Entstehung der Krisis bei der Pneumonie und über die Wirkung des Pneumokokkenimmunserums. Arbeiten a. d. Kais. Gesundh.-Amte. 34. S. 166.
— — Untersuchungen über Pneumokokkenheilsera. Über Vorkommen und Bedeutung atypischer Varietäten des Pneumokokkus. Ebenda. 34. S. 293.
— — Über Herstellung und Prüfung von Antipneumokokkenserum und über die Aussichten einer spezif. Behandlung der Pneumonie. Zeitschr. f. Immun.-Forschg. 3. S. 159.
— und Hüne, Untersuchungen über bactericide Immunität und Phagocytose. Arbeiten a. d. Kais. Gesundh.-Amte. 25. 1907. Heft 1.

Neufeld und Rimpau, Über die Antikörper des Streptokokken- und Pneumokokkenimmunserums. Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 40; Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. **51.** 1905.

Neumann, Untersuchungen über Opsonine und Phagocytose. Zentralbl. f. Bakteriol. **44.** 1907. S. 46.

Newman, Note on two cases of chronic dysentery treated with Forsters antidysenteric vaccine. Lancet. **1.** 1908. S. 1410.

Nias and Paton, On the value of the opsonic index for tubercle in phlyctenulae. Ophthalmolog. Soc. 9. Jan. 1905. Ref. Lancet. **2.** 1905. S. 1476.

Nicolle, Conor et Conseil, Sur l'injection intraveineuse du vibrion cholérique vivant. Compt. rend. Ac. Sc. **154.** 1912. S. 1823.

Noguchi, On the influence of reaction and of desiccation upon opsonins. Journ. of Exper. Med. **9.** 1907. S. 455.

Noon, The influence of the site of inoculation. Ref. Brit. Med. Journ. **2.** 1909. S. 530.

— Heufieber. Lancet. 10. Juni 1911.

— and Fleming, The accuracy of opsonic estimation. Lancet. **1.** 1908. S. 1203.

Nunokawa, Untersuchungen über die bactericiden Stoffe der Meerschweinchenleukocyten gegen Choleravibrionen. Arch. f. Hyg. **71.** S. 377.

— Der Einfluß des Pneumokokkenaggressins auf die Phagocytose. Berliner klin. Wochenschr. 1906. Nr. 3.

— Veränderungen der Bakterien im Tierkörper. Zentralbl. f. Bakteriol. **51.** S. 668.

O'Brien, Opsonins and the use of therapeutic vaccines in treating general paralysis of the insane. Journ. of Amer. Med. Assoc. **48.** S. 2180.

Odstril, Behandlung der Sycosis barbae coccogenes, Furunculose, Acne vulg. mit Opsonogen. Wiener med. Wochenschr. 1912. Nr. 14.

v. Ofenheim, Vaccine therapy. Practitioner. **85.** 1910. S. 762.

Ohkubo, Opsonische Wirkung des Behringschen Diphtherieantiserums. Zeitschr. f. Immun.-Forschg. **4.** S. 1.

Oker-Blom, Zum Mechanismus der Bakterienverankerung an das Leukocytenprotoplasma. Ebenda. **14.** 1912. S. 485.

Onako, M., Über Meningokokkenserum. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. **66.** S. 348.

Opie, Opsonins of inflammatory exsudates. Journ. of Exper. Med. **9.** 1907. S. 515.

Pane und Lotti, Über Angriffsstoffe. Zentralbl. f. Bakteriol. **43.** 1907. S. 718.

Pardoe, The treatment of tuberculosis of the urinary system by tuberculin. Lancet. **2.** 1905. S. 1766.

Park and Biggs, The opsonic index as a guide to regular the use of vaccine in the treatment of diseases. Journ. of Med. Research. **17.** 1907/08. S. 77.

Parvu et Laubry, Les états anémiques, leur index opsonique, leur valeur phagocytaire. Compt. rend. Soc. biol. **1.** 1909. S. 1080.

Paterson, Gratuated labour in pulmonary tuberculosis. Lancet. 25. Jan. 1908.

Paetsch, Über lokale Immunkörperbildung. Zentralbl. f. Bakteriol. **60.** 1911.

Petruschky, Erfolgreiche Versuche zur Entkeimung von Bacillenträgern durch aktive Immunisierung und die hygienischen Konsequenzen. Deutsche med. Wochenschr. 1912. S. 1319.

Pettersson, Etudes sur la fixation de la toxine tétanique par les leucocytes. Zeitschr. f. Immun.-Forschg. **8.** S. 498.

Pettersson, Über hitzebeständige, alkohollösliche, bactericide Substanzen der Leukocyten. Ebenda. **2.** S. 52.

Pettit, The opsonic index in the diagnosis of mixed infektion in pulmonary tuberculosis. Arch. of internal Med. **7.** 1911. S. 357.

— Secondary infection in pulmonary tuberculosis. Journ. of infect. dis. **9.** 1911. S. 237.

Pfeiffer und Friedberger, Kommt der bei der aktiven Immunisierung auftretenden negativen Phase eine Bedeutung im Sinne einer erhöhten Empfänglichkeit des vaccinierten Individuums zu? Zentralbl. f. Bakteriol. **47.** 1908. S. 503.

Philip, The tuberculous gland, its significance and treatment. Lancet. **2.** 1910. S. 19.

Pigger, Künstlicher Pneumothorax und opsonischer Index. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. **8.** 1907. S. 337.

le Play, Recherches sur l'opsonisation. Compt. rend. Soc. biol. **1.** 1909. S. 930.

— Etude du pouvoir opsonique en dehors de l'influence directe du sérum. Ebenda. **1.** 1909. S. 979.

Pochin, An application of opsonic methods in comparing human and bovine tuberculosis. Lancet. **2.** 1908. S. 713.

Poggenpohl, L'indice opsonique chez des cobayes tuberculeux. Compt. rend. Soc. biol. **2.** 1909. S. 132.

Porges, O., Über Opsonine für Stärke. Zeitschr. f. Immun.-Forschg. **2.** S. 4.

Pottenger, Phagocytosis in relation to Arneths classification of neutrophiles. Journ. of Amer. Med. Assoc. **52.** 1909. S. 1980.

Potter, Further observations on opsonins in normal and pathologic sera. Ebenda. **49.** 1907. S. 1815.

— **Ditman** and **Bradley**, The opsonic index in medicine. Ebenda. **47.** 1906. S. 1793.

— and **Krumwiede**, Some observations upon opsonins in pneumonia and in four streptococcus infections. Journ. of infect. dis. **4.** 1907. S. 601.

Radmann, Ein therapeutischer Versuch bei epidemischer Genickstarre. Münchner med. Wochenschr. 1907. S. 1333.

Ragazzi, Sur les variations du pouvoir opsonique dans quelques intoxications expérimentales. Arch. ital. de biol. **57.** 1912. S. 137.

Raw, Serums and vaccines in the treatment of disease. Brit. Med. Journ. **1.** 1910. S. 811 u. 1538.

— Ref. Lancet. **2.** 1911. S. 1774.

Reiter, Die Prinzipien der Vaccinetherapie. Berliner klin. Wochenschr. 1911. S.1235.

— Vaccinediagnostik. Ebenda. 1911. S. 247.

— Zum Bau der Opsonine. Ebenda. 1909. S. 1768.

— Die Technik der Opsoninbestimmung. Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 52.

— Opsonine und Vaccinetherapie. Fortschritte d. Med. 1910. Nr. 15.

Reque, Some observations on phagocytosis of diphtheria bacilli. Journ. of infect. dis. **3.** 1906. S. 441.

Reyn and **Kjer-Petersen**, Observations on the opsonins with special regard to lupus vulgaris. Lancet. 1908. 28. März u. 4. April.

Reynolds, The influence of narcotics on phagocytosis. Lancet. **1.** 1910. S. 569.

Richardson, Vaccine therapy: general principles. Journ. of Amer. Med. Assoc. **54.** 1910. S. 255.

Rivière, C., The vaccine treatment of tuberculosis in children. Brit. Med. Journ. **1.** 1907. S. 859.

Robbers, Beitrag zur Bakteriologie des Puerperalfiebers. Verhandl. d. Deutschen Gesellsch. f. Gynäk. XIII. Vers. z. Straßburg 1909. S. 287.

Robertson and **Mac Rae**, On the treatment of cases of general paralysis and tabes dorsalis by vaccines and anti-sera. Edinburgh Medico-Chir. Soc. Ref. Lancet. **2.** 1907. S. 89.

Robinson, Primary diffuse pneumococcal peritonitis; treatment by drainage and pneumococcic vaccine: recovery. Brit. Med. Journ. **1.** 1907. S. 651.

Rolly, Opsoninuntersuchungen bei Infektionskrankheiten des Menschen, mit besonderer Berücksichtigung der Diagnosenstellung. Grenzgebiete d. Med. u. Chir. **19.** 1909. S. 226.

Romanelli, L' indice opsonico e fagocitico del siero di sangue di annimali vaccinati contra la tuberculosi. Clinica med. 1907.

— Il potere opsonico del siero di sangue di soggetti tuberculosi. Annali dell' istituto Maragliano. **3.** 1907.

Rosenow, The role of phagocytosis in the pneumococcidal action of pneumococci in blood. Journ. of infect. dis. **3.** 1909. S. 683.

— Immunological and experimental studies on pneumococcus and staphylococcus endocarditis („chronic septic endocarditis"). Ebenda. **6.** 1909. S. 245.

Rosenow, Human pneumococcal opsonin and the anti-opsonic substance in virulent pneumococci. Ebenda. **4.** 1907. S. 285.
— A bacteriological and cellular study of the lung exsudate during life in lobar pneumonia. Ebenda. **8.** 1911. S. 500.
Rosenthal, Über die opsonische Wirkung des Normalserums. 3. Tag d. Fr. Verein. f. Mikrobiol. Wien. 1909. S. 14. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol. **44.**
Rothschild, Neue Gesichtspunkte in der Tuberkulintherapie. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. **10.** 1908. S. 22.
Rowlett, On vaccination in the treatment of puerperal sepsis. Lancet. **1.** 1912. S. 1689.
Rowley, Fatal anemia with enormous numbers of circulating phagocytes. Journ. of Exper. Med. 1908.
Royer, Weston and Clark, A study of phagocytosis in diphtheria. Journ. of Med. Research. **18.** 1908. S. 107.
Rubin, The influence of alcohol and chloroform on phagocytosis in vitro. Journ. of Amer. Med. Assoc. **48.** 1907. S. 1432.
Ruediger, Further studies on streptococcus infection. Ebenda. **46.** 1906. S. 108 und Journ. of infect. dis. **3.** 1906. S. 156.
— and Davis, Phagocytosis and opsonins in the lower animals. Journ. of infect. dis. **4.** 1909. S. 333.
Rundle etc., A case of cerebro spinal meningitis, isolation of the specific organism. preparation of a vaccine: Recovery. Lancet. **2.** 1907. S. 220.
Ruppel und Rickmann, Über Tuberkuloseserum. Zeitschr. f. Immun.-Forschg. **6.** S. 344.
Russel, Studies on the specifity of opsonins in normal and immune serum. Johns Hopk. Hosp. Bull. 1907. S. 252.
Saalfeld, Zur Opsoninbehandlung bei Hautkrankheiten. Med. Klin. 1911. S. 335.
Saathoff, Die praktische Verwertbarkeit des opsonischen Index. Münchner med. Wochenschr. 1908. S. 779.
Sadler, On enteric fever treatment with vaccine. Sheffield Medico-Chir. Soc. Ref. Lancet. **1.** 1911. S. 884.
Salimbeni, Les modifications des globules blancs dans l'immunité acquise. Ann. Pasteur. **23.** S. 558.
Salomonsen und Madsen, Immunisation active dans la diphtérie. Ann. Pasteur. 1897.
Sappington, Studies in typhoid vaccines and opsonins. Journ. of Med. Research. **22.** 1910. S. 435.
Sauerbeck, E., Kapselbildung und Infektiosität der Bakterien. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. **63.** S. 313.
— Experimentelle Studien über Phagocytose. Zeitschr. f. Immun.-Forschg. **3.** S. 731.
Schiffmann und Kohn, Zur Kenntnis der Opsonine beim Puerperalprozeß. Wiener klin. Wochenschr. 1909. S. 82.
Schindler, C., Über neuere Methoden der Gonorrhoebehandlung und die aktive Immunisierung mit Gonokokkenvaccine. Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 40.
— Über die Wirkung von Gonokokkenvaccine auf den Verlauf gonorrhoischer Prozesse. Ebenda. 1910. Nr. 31.
Schmidt, Klinischer Beitrag zu Wrights Lehre von den Opsoninen. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **21.** 1909. S. 67.
Schneider, Über Vaccinetherapie bei bakteriellen Erkrankungen der Harnorgane. Verhandl. d. Deutsch. Gesellsch. f. Urologie. II. Kongr.
— R., Kritisches und Experimentelles über die Bildung der Leukine. Arch. f. Hyg. 1912. S. 167.
— Die bactericide und hämolytische Wirkung der tierischen Gewebsflüssigkeiten und ihre Beziehungen zu den Leukocyten. Arch. f. Hyg. **70.** S. 40.
Schöbl, Versuche über die Behinderung der Reagensglasphagocytose durch Kulturfiltrate. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 42.
Schottmüller und Much, Die Opsonine als Differenzierungs- und Identifizierungsmittel pathogener Bakterien. Münchner med. Wochenschr. 1908.

Schütze, Zur Frage der Differenzierung echter Cholera- und choleraähnlicher Vibrionen mittels der Opsonine. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **6.** 1909.

Seiffert, G., Aktive Immunisierung und negative Phase. Zeitschr. f. Hyg. **71.** S. 536.

Semple, A preliminary note on the vaccine-therapy of enteritic fever. Lancet. **1.** 1909. S. 1668.

— On the hypodermic and intramuscular inoculation of bacterial vaccines as demonstrated by experiments with typhoid vaccine. Lancet. **1.** 1910. S. 1751.

Shattock and Dudgeon, Phagocytosis carried out by means of melanin. Royal Soc. of Med. 24. März 1908. Ref. Lancet. **1.** 1908. S. 933.

— — Observations upon phagocytosis carried out by means of melanin to ascertain more particularly whether the opsonic index is identical with the haemophagocytic index. Proc. Roy. Soc. **80.** 1908. S. 165.

Shumway, Metastatic gonorrhoical iritis treated with Neisser-Bacterin. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol. **55.** S. 194.

Simon, A further contribution to the knowledge of the opsonins. Journ. of exper. Med. **9.** 1907. S. 487.

— Über Arthigonbehandlung der Gonorrhoe. Münchner med. Wochenschr. 1912. S. 521.

— Lamar and Bispham, A contribution to the study of opsonins. Journ. of exper. Med. **8.** 1906. S. 651.

Simonds and Baldauf, The relation of the opsonic index to the leucopenia and leucocytosis following injections of heated bacterial cultures. Journ. of infect. dis. **6.** 1909. S. 38.

— The effect of the injection of killed streptococci on the streptococco-opsonic index of normal rabbits. Ebenda. **4.** 1907. S. 595.

Sisto, Ricerche sulle opsonine. Archivio per le scienze mediche. **33.** Nr. 13.

Sleeswijk, J. S., Contribution à l'étude des opsonines. Ann. Pasteur. **21.** S. 983.

— Über den Bau der Opsonine. Zentralbl. f. Bakteriol. **46.** 1908. S. 513.

Smallwood, Phagocytosis work performed by the kidney of the frog. Journ. of Amer. Med. Assoc. **50.** 1908. S. 605.

Smith, The influence of quinine and morphia upon phagocytosis. Lancet. **2.** 1910. S. 1342.

— The inoculation treatment of tuberculous arthritis. Brit. Med. Journ. **2.** 1909. S. 1046.

Sobernheim, Über Tuberkulose-Antikörper. Zeitschr. f. Immun.-Forschg. **5.** S. 349.

Sohma, Über das Verhalten der Hämotropine immunisierter Mütter und deren Jungen. Wiener klin. Wochenschr. 1908. S. 755.

Staal, Opsonische Kraft und kurative Wirkung einiger therapeutischer Sera. Zentralblatt f. Bakteriol. **49.** 1909. S. 226.

Steele-Perkins, Note on a case of mucous colitis successfully treated by vaccine-therapy. Lancet. **1.** 1910. S. 1760.

Stewart and Ritchie, The opsonic index in the diagnosis of tuberculosis. Brit. Med. Journ. **2.** 1906. S. 87.

— — On the use of the opsonic index in the diagnosis of tuberculosis. Edinb. Med. Journ. **63.** 1907. S. 435.

Stock, Über die Anwendung der Opsonintechnik in der Augenheilkunde. Verein Freiburger Ärzte, 2. Febr. 1909. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1909. S. 1564.

Strauß, Diskussion zum Vortrag von Neißer im ärztlichen Verein zu Frankfurt a. M. 9. Okt. 1911. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1911. S. 2765.

Strouse, Phagocytic immunity in pneumococcus infections and in pneumonia with relation to the crisis. Journ. of exper. Med. **14.** 1911. S. 109.

— Experimental studies on pneumococcus infections. Ebenda. **11.** 1909. S. 743.

Strubell, Über opsonische Technik. Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 19.

— Opsonisches über Staphylokokkenimmunität. Ebenda. 1910. Nr. 18.

— Über die Wrightsche Vaccinetherapie. Ebenda. 1909. Nr. 6.

Strubell, Pharmakodynamische Probleme II. Berliner klin. Wochenschr. 1912. S. 1026.
— Pharmako-dynamische Probleme III. Der Einfluß der Hormone auf den opsonischen Index. Ebenda. 1912. S. 2350.
— und Felber, Der tuberkulo-opsonische Index beim Menschen und Rinde. Zentralbl. f. Bakteriol. **54.** 1910. S. 44.
— — Nachtrag zu der Arbeit: „Über den tuberkulo-opsonischen Index beim Menschen und beim Rinde." Zentralbl. f. Bakteriol. **55.** 1910. S. 72.
— — Über die Fehlerquellen bei der Bestimmung des opsonischen Index. Zentralbl. f. Bakteriol. **52.** 1909. S. 406.
— und Mühligk, Über pharmako-dynamischen Einfluß auf den opsonischen Index. Ebenda. **68.** 1913. Heft 5/6.
Stuber, Über Phagocytose. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1913.
— und Rütten, Über eine einfache Methode zur Bestimmung des phagocytären Index und dessen klinische Bedeutung. Münchner med. Wochenschr. 1913. Nr. 29.
Sulima, A., Sur le rôle des leucocytes chez les animaux neufs et immunisés. Ann. Pasteur. **23.** S. 911.
Suter, Über die Dauerresultate von 60 Nephrektomien wegen Nierentuberkulose. Münchner med. Wochenschr. 1912. S. 2437.
v. Szaboky, Über Opsonine und deren Verwertbarkeit in der Diagnose, Prognose und Therapie der Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkulose. **18.** Heft 1.
— Erfahrungen über die praktische Verwertung der Komplementbindung and anderer bekteriologischer und serologischer Untersuchungen bei der Diagnose der Lungentuberkulose. Ebenda. **14.** 1909. S. 249.
v. Szily, Die Immuntherapie der multiplen Staphylokokkenabscesse der Säuglinge. Wiener klin. Wochenschr. 1912. S. 1739.
Tchistovitch, Sur les antiphagines du microbe du choléra des poules. Ann. Pasteur. **23.** S. 834.
— Contribution à l'étude de la pathogénie de la crise dans la pneumonie fibrineuse. Ebenda. **18.** S. 304.
— et Yourevitch, Sur les opsonines et les antiphagines dans l'infection pneumococcique. Ebenda. **22.** S. 611.
— — Sur les opsonines et les antiphagines dans l'infection pneumococcique. Compt. rend. Soc. biol. **1.** 1908. S. 1095.
— — Sur le mécanisme de la guérison dans l'infection pneumococcique. Ebenda. **1.** 1909. S. 1044.
Thomas, Variability and unrealibility in the determination of the opsonic index. Journ of Amer. Med. Assoc. **49.** 1907. S. 1249.
Thompson, Clinical experiments with homologous vaccines in the treatment of septic endocarditis and pyemia. Amer. Journ. of Med. Sc. **138.** 1909. S. 169.
Todd and Western, The treatment of lupus and tuberculous disease of the ear etc. Practitioner. Mai 1908.
Toyosumi, Untersuchungen über die Wirkung von Meerschweinchenleukocyten auf Staphylokokken usw. Arch. f. Hyg. **71.** S. 287.
Tsuzuki, Zur Frage der Beziehungen zwischen Bakteriotropinen und Bakteriolysinen. Zentralbl. f. Bakteriol. **56.** 1910. S. 86.
Tunnicliff, R., Observations on the antiinfectious power of the blood of infants. Journ. of infect. dis. **7.** 1910. S. 698.
— The opsonic index in acute articular rheumatism. Ebenda. **6.** 1909. S. 346.
— The opsonic index in diphtheria. Ebenda. **5.** 1908.
— The opsonic index in erysipelas. Ebenda. **5.** 1908.
— On variations in the phagocytic and coccidal power of the blood in pneumonia and scarlet fever. Ebenda. **8.** 1911. S. 302.
— The content in antibodies of normal human colostrum and milk. Ebenda. **11.** 1912. S. 347.
Turban und Bär, Opsonischer Index und Tuberkulose. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. **10.** 1908. S. 1.

Turton and Appleton, The relative opsonic power of the mothers blood serum and milk. Brit. Med. Journ. **1.** 1907. S. 865.
— and Parkin, A series of cases treated by the injection of bacterial vaccines Lancet. **1.** 1911. S. 1130.
Uhlenhuth und Messerschmidt, Versuch, Kaninchen zu Typhusbacillenträgern. zu machen und sie therapeutisch zu beeinflussen. Deutsche med. Wochenschr. 1912. S. 2397.
Ungermann, Über die Ursachen der natürlichen Pneumokokkenimmunität. Arbeiten a. d. Kais. Gesundh.-Amte. **36.** 1911. S. 341.
— Über die Bedeutung der Tuberkulose für die Immunität. Ebenda. **34.** 1910. S. 286.
— Beitrag zur Kenntnis der Ursachen der Pneumokokkenimmunität, insbesondere zum Verhalten serumfester Pneumokokkenstämme. Zeitschr. f. Immun.-Forschg. u. exper. Ther. **5.** 1910. S. 269.
Urwick, Observations on the opsonic power of people suffering from tuberculosis. Brit. Med. Journ. **2.** 1905. S. 172.
Veitch, A simple and rapid method of estimating the phagocytic power of different bloods. Journ. of Path. and Bakt. **12.** 1908. S. 353.
Vincent, Sur la vaccination antityphique. Zentralbl. f. Bakteriol. Ref. **55.** S. 309.
Voß, Die Erfolge der Vaccination bei Staphylokokkeninfektion des äußeren Gehörgangs. Wissenschaftl. Verein am städt. Krankenhause zu Frankfurt a. M. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1911. S. 2245.
Wainstein, E., Zur Lehre von den Opsoninen, ihre Bedeutung für die Diagnose und Therapie. Russky Wratsch. 1908. Nr. 6. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1908. S. 1451.
Walbum, Einwirkung verschiedener Alkohole auf Antigene und ähnliche Körper. Zeitschr. f. Immun.-Forschg. **7.** S. 544.
Walker, Thomson, The tuberculin treatment of tuberculosis of the genitourinary organs. Practitioner. 1908. S. 723.
Wassermann und Citron, Künstliche Aggressine. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 28.
Watabiki, The bactericidal substance in leukocytes. Journ. of infect. dis. **6.** 1909. S. 319.
Weaver and Bougthon, The injections of heterologous streptococci, killed by galactose, in erysipelas and in scarlet fever. Ebenda. **5.** 1908. S. 608.
— and R. Tunnicliff, Effects of injections of homologous streptococci, killed by heat, in streptococcus complications in contagious diseases. Ebenda. **5.** 1908. S. 585.
— — A study of streptococcus immunisation. Ebenda. **5.** 1908. S. 589.
— — Further studies of antistreptococcus serum. Ebenda. **9.** 1911. S. 130.
— — A study of the action of antistreptococcus serum in streptococcus infections in man. Ebenda. **10.** 1910. S. 321.
Wechselmann und Michaelis, Über die Behandlung der multiplen Abscesse der Säuglinge mit spezifischem Vaccin. Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 30.
Weeks, The status of vaccine and serum therapy in ophthalmology. Journ. of Amer. Med. Assoc. **55.** 1910. S. 265.
Weil, E., Zusammenfassende Übersicht der vorangehenden Untersuchungen. Arch. f. Hyg. **71.** S. 306.
— Über extracelluläre Leukocytenwirkung (Aphagozidie). Wiener klin. Wochenschr. 1911. S. 229.
— Bakterieide Reagensglasversuche mit Leukocyten. 3. Tag. d. fr. Vereinigung f. Mikrobiol. Wien 1909. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol. **44.** Beih. S. 30.
— und Nunokawa, Über die Wirkungswsise der Meerschweinchenleukocyten auf tierische Milzbrandbacillen. Ebenda. **54.** 1910. S. 262.
— und Toyosumi, Über die Wirkung von Meerschweinchenleukocyten auf Choleravibrionen. (Zur Technik bakterieider Plattenversuche mit Leukocyten.) Arch. f. Hyg. **71.** S. 263.

Weil und Tsuda, Über Behinderung der Reagensglasphagocytose. Berliner klin. Wochenschr. 1907. S. 1038.
Weinstein, Über die Grundlagen und Anwendung der Wrightschen Opsonintheorie. Ebenda. 1906. S. 1007.
Wells, J. H., Observations on the opsonic index in infants. Practitioner. Mai 1908. S. 635.
Wentges, Über die Wrightsche Vaccinetherapie. Inaug.-Diss. Würzburg 1910.
Werbitzki, Zur Frage ber baktericiden Substanzen der Leukocyten. Arch. f. Hyg. **70.** S. 299.
— Phagocytose und Bakterienvernichtung. Ebenda. **70.** S. 270.
Western, The treatment of puerperal septicaemia by bacterial vaccines. Lancet. **1.** 1912. S. 351.
Weston and Kolmer, The treatment of suppurative otitis media by bacterial vaccines. Journ. of Amer. Med. Assoc. **56.** 1911. S. 1088.
White, A., Note on the experimental error in the method of determining the tuberculo-opsonic index of the blood. Practitioner. Mai 1908. S. 639.
Whitfield, Diskussion zu Briscoe. Brit. Med. Journ. **2.** 1910. S. 1917ff.
Willcox and Morgan, The treatment of pneumonia by inoculation. Ebenda. **2.** 1909. S. 1050.
Wilson, Diskussion on the treatment of the graver forms of puerperal sepsis. Brit. med. Assoc. Ref. Brit. Med. Journ. **2.** 1909. S. 1037ff.
Wirths, Opsoninuntersuchungen, betreffend die Bedeutung der Mischinfektion bei der chronischen Lungentuberkulose. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. **12.** S. 159.
Wolf, Observations in the opsonic index and the antipneumococcal power of the blood in pneumonia. Journ. of infect. dis. **8.** 1909. S. 731.
Wolfsohn, Über die Opsonine und ihre Bedeutung. Berliner klin. Wochenschr. 1908. S. 2184.
— Über Vaccinationstherapie. Ebenda. 1911. Nr. 33.
Woodhead and Mitchell, Opsonins in milk. Journ. of Path. and Bacteriol. **11.** 1906. S. 408.
Wright, Vaccine therapy: its administration, value and limitation. Lancet. **2.** 1910. S. 863.
— Studien zur Immun.
— Über die Behandlung von Furunculose, Sykosis und Acne durch therapeutische Inokulation einer Staphylokokkenvaccine. Lancet. 29. März 1902, und Wright, Stud. z. Immun. S. 143.
— Vorlesung über therapeutische Inokulation von Bakterienvaccine und ihre praktische Anwendung in der Behandlung von Krankheiten. Brit. Med. Journ. 9. Mai 1909, und Wright, Stud. z. Immun. S. 174.
— Über die Behandlung von Acne, Furunculose und Sykosis durch therapeutische Inokulation von Staphylokokkenvaccine. Ebenda. 7. Mai 1904, und Wright, Stud. z. Immun. S. 193.
— Die Inokulationstherapie bei Tuberkulose. Clinical Journ. 9. November 1904, und Wright, Stud. z. Immun. S. 204.
— Über die allgemeinen Prinzipien der therapeutischen Inokulation von Bakterienvaccine mit besonderer Berücksichtigung der Behandlung tuberkulöser Infektionen. Transact. of the Roy. Medico-chirurgical Soc. of London. **89.** Second series. **71.** 1906, und Wright, Stud. z. Immun. S. 219.
— Über die Grundlagen der Serumtherapie. Clinical Journ. 16. Mai 1906, und Wright, Stud. z. Immun. S. 254.
— Über die Prinzipien der Vaccinetherapie. Lancet. 1907, und Wright, Stud. z. Immun. S. 270.
— Über einige Punkte in bezug auf Vaccinetherapie und therapeutische Immunisierung im allgemeinen. Vortr. in der Harveyan Soc. of London. Mai 1908, und Wright, Stud. z. Immun. S. 401.
— und Douglas, Experimentelle Untersuchung über die Rolle der Blutflüssigkeit bei der Phagocytose. Proc. Roy. Soc. **72.** S. 357, und Wright, Stud. z. Immun. S. 3.

Wright und Douglas, Weitere Beobachtungen über die Rolle der Blutflüssigkeiten bei der Phagocytose. Ebenda. 73. 1904. S. 128, und Wright, Stud. z. Immun. S. 17.
— — Über die Wirkung der menschlichen Blutflüssigkeiten auf den Staphylococcus pyogenes. Ebenda. 74. und Wright, Stud. z. Immun. S. 33.
— — Über die Wirkung der Blutflüssigkeiten auf den Tuberkelbacillus. Ebenda. 74. 26. Juli 1904, und Wright, Stud. z. Immun. S. 45.
— — Freeman, Wells, Fleming u. a., Untersuchungen über therapeutiscde Immunisierung. Wright, Stud. z. Immun. S. 343.
— und Reid, Über die Möglichkeit, das Vorhandensein oder Fehlen einer Tuberkelinfektion durch Untersuchungen von Blut und Gewebsflüssigkeit eines Patienten zu bestimmen. Proc. Roy. Soc. 77. 1906, und Wright, Stud. z. Immun. S. 91.
— — Über spontane Phagocytose und die mit erhitztem Serum von Patienten erhaltene Phagocytose, die auf eine Tuberkelinfektion resp. auf die Inokulation einer Tuberkelvaccine reagiert haben. Ebenda. 77. 1909, und Wright, Stud. z. Immun. S. 109.
Wulff, Ove, Studier over Fagocytose, Opsonin op Vaccinebehandlung ved Urinvejsinfektioner. Kopenhagen 1911, Dissertation.
Wynn, Opsonic treatment of Actinomycosis of Lungs. Brit. Med. Assoc. 1907. Ref. Brit. Med. Journ. 1. 1907. S. 1119.
Zade, M., Über Opsonine und Aggressine, vorwiegend von Pneumokokken. Zeitschr. f. Immun.-Forschg. 3. S. 81.
Zeißler, Die Opsoninreaktion. Mitt. a. d. Hamburger Staatskrankenanst. 9. 1909. S. 167.
— Die klinische Verwertbarkeit vergleichender Opsoninbestimmungen von frischem und 24 Stunden altem Serum. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 94. S. 588.
— Phagocytose und Keimtötung. Mitt. a. d. Hamburger Staatskrankenanst. 12. 1911.
Zinsser, On bactericidal substances extrakted from normal leucocytes. Journ. of Med. Research. 22. 1910. S. 397.

Einleitung.

Die Bedeutung der Phagocytose für die angeborene und erworbene Immunität war seit langem durch die Untersuchungen Metchnikoffs und seiner Schule betont worden. In zahlreichen Untersuchungen war für die meisten experimentellen Infektionen nachgewiesen worden, daß ein Zusammenhang zwischen Immunität und Phagocytose besteht, daß Tiere, die durch vorherige Infektion abgetöteter Bakterien gegen die Infektion mit lebenden Bakterien der gleichen Gattung immunisiert waren, eine gesteigerte Phagocytose gegenüber dieser Bakterienart aufwiesen. Metchnikoff sah in der Phagocytose den ausschlaggebenden Faktor unter den Abwehrreaktionen des Organismus. Er identifizierte Phagocytose und Keimvernichtung, da er vielfach morphologische Degenerationen der phagocytierten Keime feststellen konnte. Die Steigerung der Phagocytose im Verlaufe der Immunisierung bezog Metchnikoff auf eine Gewöhnung, eine Erziehung der Leukocyten an die Bakterien. Als er beobachtete, daß auch in einem normalen, nicht vorher geimpften Tiere die Phagocytose steigt, wenn mit den Bakterien das Serum eines immunisierten Tieres eingespritzt wird, glaubte er, diese Erscheinung durch die Annahme von „Stimulinen“ erklären zu können, Stoffen des Immunserums, die die Leukocyten zu einer erhöhten Freßtätigkeit anregten.

Die nähere und richtige Analyse dieser Erscheinungen erbrachte 1895 Denys mit seinen Schülern, Lecleff, Marchand, Mennes, indem er die Phagocytose im Reagenzglasversuch prüfte. Er zeigte, daß die Leukocyten eines gegen virulente Streptokokken immunisierten Tieres keine stärkere Freßfähigkeit gegenüber Streptokokken besitzen, als die eines normalen Tieres. In einem Gemisch von Leukocyten des normalen oder immunen Tieres, normalem Serum und virulenten Streptokokken blieb die Phagocytose aus. Sie trat dagegen ein, wenn das normale Serum durch das Serum des gegen Streptokokken immunisierten Tieres ersetzt wurde. Die Steigerung der Phagocytose beruhte also nicht auf einer Erziehung der Leukocyten, sondern auf einer Wirkung des Serums. Denys und Marchand wiesen ferner auf die Beziehungen zwischen Virulenz und Phagocytierbarkeit hin. Virulente Bakterien widerstanden der Phagocytose bei Anwesenheit von Immunserum, avirulente wurden leicht phagocytiert.

Metchnikoff konnte sich zunächst nicht entschließen, die Resultate dieser Reagenzglasversuche auf die Vorgänge im lebenden Organismus zu übertragen. Später erkannte allerdings auch er an, besonders nach den Versuchen seines Schülers Savtchenko über die Phagocytose von roten Blutkörperchen, daß die Immunsera in spezifischer Weise und zwar mit ihrem Immunkörper, auf die Bakterien einwirkten und sie für die Phagocytose präparierten.

Die Lehre Metchnikoffs wurde in Deutschland lange Zeit abgelehnt; im Vordergrunde des Interesses standen hier die Untersuchungen Behrings, Ehrlichs, Briegers, Pfeiffers über die antitoxischen und bakterio- bzw. hämalytischen Eigenschaften der Immunsera. Man glaubte lange Zeit diesen Substanzen allein Bedeutung für die Immunität zumessen zu dürfen. Die Untersuchungen von Denys waren fast unbeachtet geblieben. Neufeld und seine Mitarbeiter haben das Verdienst, die Untersuchungen Denys' wieder aufgenommen, die Vorgänge genau analysiert und die Bedeutung der Immunsera für die Phagocytose auch in Deutschland zur allgemeinen Anerkennung gebracht zu haben. Sie führten die Methode der quantitativen Untersuchung, die sich beim Studium der Antitoxine, Bakterio- und Hämolysine so gut bewährt hatte, auch auf dem Gebiete der Phagocytoseuntersuchung ein. Sie lieferten nach dem Ehrlich-Morgenrothschen Absorptionsverfahren den einwandfreien Beweis, daß die Immunsera lediglich auf die Bakterien, nicht auf die Leukocyten einwirken: läßt man das Immunserum einige Zeit mit den Bakterien zusammen, trennt dann durch Zentrifugieren die Bakterien vom Serum und entfernt die anhaftenden Serumreste durch mehrmaliges Waschen mit Kochsalzlösung, so sind die auf dieses Weise vorbehandelten Bakterien bei Zusatz von Leukocyten in hohem Maße phagocytierbar. Die im Immunserum vorhandenen phagocytosesteigernden Substanzen, „Bakteriotropine“ nach Neufeld, haben sich also an die Bakterien verankert. Behandelt man umgekehrt die Leukocyten mit dem Immunserum, entfernt das Serum durch Zentrifugieren und Waschen und bringt nun Bakterien hinzu, so bleibt die Phagocytose aus. Die

Leukocyten werden also durch das Serum nicht beeinflußt. Die phagocytosesteigernde Wirkung eines Immunserums richtet sich in spezifischer Weise nur gegen die Bakterienart, die zur Immunisierung benutzt ist. Die phagocytosebefördernden Antikörper befolgen also das gleiche Gesetz der Spezifität, das für alle immunisatorisch erzeugten Antikörper gilt. Neufeld und seine Mitarbeiter zeigten weiter, daß sich solche phagocytosebefördernden Antikörper gegen alle Bakterienarten erzeugen lassen, daß sie bei spontanen Krankheiten vorkommen, und daß sie ferner auch gegen unorganisierte Eiweißsubstanzen, z. B. die Haptogenmembran der Milchkügelchen sich erzeugen lassen.

Die Lehre Wrights.

Unabhängig von den Versuchen Denys' kam Wright dazu, den phagocytosefördernden Einfluß des Serums beim gesunden und kranken Menschen zu verfolgen. Wright hatte den Verlauf der Bildung von Antikörpern, Agglutininen und Bakteriolysinen, beim Typhus, Maltafieber und nach der Typhusschutzimpfung studiert und hier bestimmte Gesetzmäßigkeiten gefunden, die ihm prognostisch wichtig erschienen und ihm eine Handhabe für die Dosierung des Typhusimpfstoffes gaben. Er hatte gefunden, daß auf die Injektion von Typhusimpfstoff im allgemeinen ein leichter Abfall, dann ein starker Anstieg der Antikörper zu beobachten ist, also eine „negative und positive Phase", daß dagegen nach großen Dosen von Impfstoff der Abfall stärker und von unerwünscht langer Dauer sein kann. Wright versuchte nun, diese Beobachtungen auf andere Infektionskrankheiten auszudehnen, besonders auf Staphylomykosen und Tuberkulose, bei denen er — dem auf dem Gebiete der Tuberkulose gegebenen Beispiele Kochs folgend — die Injektion abgetöteter Bakterien zu therapeutischen Zwecken versuchte. Hier konnte er jedoch keinerlei bactericide Wirkung des Serums, weder von Normalen, noch von Kranken, feststellen. Für seine weiteren Forschungen kam ihm eine von Leishman ausgebildete quantitative Methode der Phagocytoseprüfung zu Hilfe. Leishman hatte einen Tropfen menschlichen Blutes, das durch einen Einstich in die Fingerbeere gewonnen war, mit einer Bakteriensuspension gemischt, 15 Minuten lang im Brutschrank erwärmt und dann Ausstrichpräparate der Mischung angefertigt. Er stellte durch Zählung in dem gefärbten Präparate fest, wieviel Bakterien durchschnittlich von einem Leukocyten aufgenommen waren. Leishman hatte nach diesem Verfahren bereits beobachtet, daß die Phagocytose im Blute von Infektionskranken gegenüber dem infizierenden Keime anders war als im Blute Normaler, stärker oder geringer.

Diese Methode erschien Wright für seine Zwecke geeignet. Wright und Douglas modifizierten sie so, daß eine genaue Untersuchung der Serumwirkung möglich wurde, während nach dem Leishmanschen Verfahren das Gesamtblut von Gesunden und Kranken verglichen wurde. Das Verfahren Wrights gestaltet sich im einzelnen folgendermaßen: Zum Versuche sind notwendig eine Leukocytenaufschwemmung, eine

Bakterienaufschwemmung und die zu prüfenden Sera. Als Leukocytenaufschwemmung dient das aus der Fingerbeere entnommene Blut eines Gesunden. Einige Tropfen Blut werden in einer 1,5proz. Lösung von Natrium citricum aufgefangen, das den Zweck hat, die Gerinnung zu verhüten. Das Mengenverhältnis zwischen Citratlösung und Blut beträgt etwa 2:1. Durch kurzes Zentrifugieren in einem kleinen Zentrifugenglase werden die roten und weißen Blutkörperchen vom Serum und der Citratlösung getrennt. Die Flüssigkeit wird abgehebert, durch physiologische Kochsalzlösung ersetzt, der Bodensatz in dieser wieder aufgeschwemmt. Die Mischung wird wieder zentrifugiert und das Verfahren des Waschens mit physiologischer Kochsalzlösung noch ein zweites Mal wiederholt. Der resultierende, aus Erythrocyten und Leukocyten bestehende Bodensatz ist nach gründlicher Durchmischung gebrauchsfertig. Die Bakterienaufschwemmung wird in der Weise gewonnen, daß die frischen, gut färbbaren Bakterien in physiologischer Kochsalzlösung gründlich verrieben werden. Durch wiederholtes Einziehen und Ausstoßen aus einer Pipette wird eine möglichst gleichmäßige Verteilung der Bakterien bewirkt. In einer guten Bakterienaufschwemmung sollen die einzelnen Keime völlig getrennt voneinander liegen. Bakterienhaufen sollen in der Suspension nicht mehr enthalten sein. Zerreiben im Achatmörser, Filtrieren, Entfernung größerer Partikel durch Absetzen oder Zentrifugieren sind mitunter von Vorteil, besonders wenn es sich um so schwer verteilbare Bakterien wie Tuberkelbacillen handelt.

Das Serum wird nach Wright gewonnen, indem man Blut aus der Fingerbeere in einem zu einer Capillare ausgezogenen Glasröhrchen auffängt, das durch Zuschmelzen verschlossen werden kann. Das Absetzen des Serums kann durch Zentrifugieren beschleunigt werden.

Die Mischung der drei zu einem Versuch erforderlichen Bestandteile geschieht in einer mit einem Gummiball versehenen Capillarpipette. Gleiche Teile der drei Bestandteile werden in die Capillare eingezogen, dann durch wiederholtes Ausblasen und Wiederaufziehen auf einem Objektträger gründlich gemischt. Das Gemisch wird wieder in die Capillare eingezogen, diese in der Flamme verschlossen und im Brutschrank etwa 15 Minuten bebrütet. Danach wird die Mischung, die sich zum Teil abgesetzt hat, nochmals auf dem Objektträger durchmischt und dann auf Objektträgern ausgestrichen. Zum Ausstreichen verwendet Wright ein leicht konkav gebogenes Glasstück, das die im Gemisch enthaltenen Leukocyten beim Ausstreichen zum größten Teil bis ans Ende des Ausstrichs mit sich nimmt, wo sie später leicht aufzufinden sind. Die Präparate werden in konzentrierter Sublimatlösung fixiert und meist mit Carbolthionin, Tuberkelbacillenpräparate mit heißem Carbolfuchsin, gefärbt. Es werden nun die Bakterien gezählt, die in einer größeren Anzahl von Leukocyten, mindestens 100, enthalten sind. Danach wird berechnet, wieviel Bakterien im Durchschnitt von jedem einzelnen Leukocyten gefressen sind. Berücksichtigt werden bei der Zählung nur die gut erhaltenen und von Bakterienklumpen freien Leukocyten. Die von einem Leukocyten durchschnittlich aufgenommene Bakterienzahl bezeichnet Wright

als „phagocytic count", ein Wort, das im Deutschen wohl am besten durch „phagocytäre Zahl" oder „Freßzahl" wiederzugeben ist. Nach Wright sind die Versuchsbedingungen so zu gestalten, daß die Freßzahl bei Benutzung eines normalen Serums im allgemeinen nicht höher als 5, bei Tuberkelbacillen zwischen 1 und 2 ist. Durch einen Vorversuch überzeugt man sich, ob diese Bedingungen erfüllt sind. Eine zu starke Phagocytose läßt sich leicht durch Verdünnung der Bakterienaufschwemmung verringern.

Mit Hilfe dieser Methode gelang es nun Wright, die phagocytäre Kraft eines Serums zahlenmäßig zu bestimmen. Er bezog diese Kraft auf die Wirkung besonderer neu entdeckter Substanzen, die er als Opsonine bezeichnete. Den Opsoningehalt eines pathologischen Serums bemaß er durch Vergleich mit dem Opsoningehalt des Gemisches mehrerer normaler Sera. Er setzte also den Phagocytoseversuch gleichzeitig mit den zu prüfenden pathologischen Sera und einem Gemisch mehrerer normaler Sera an, bestimmte in beiden Fällen die Freßzahl und dividierte die Freßzahl des pathologischen Serums durch die des normalen. Der Quotient, den Wright als „opsonischen Index" bezeichnet, drückt also aus, wievielmal stärker bzw. geringer die phagocytäre Kraft des pathologischen Serums ist, als die des normalen. Nehmen wir an, daß 100 Leukocyten bei Einwirkung des normalen Serums 500 Staphylokokken, bei Einwirkung des pathologischen Serums 1000 Staphylokokken gefressen hätten, so wäre die Freßzahl des normalen Serums 500/100 = 5, die des pathologischen Serums 1000/100 = 10, der opsonische Index 10/5 = 2.

Wright benutzte nun die opsonische Methodik, um Aufschluß über das Verhalten der Antikörper bei Krankheiten und unter dem Einfluß der Impfung mit abgetöteter Bakterienkulturen zu erhalten. Er hielt die Opsonine als Gradmesser der Immunität für besonders geeignet, weil sie eine wesentlich weitere Verbreitung als andere Antikörper hätten und quantitativ genauer bestimmbar seien. Der Fehler der Opsoninbestimmung beträgt bei einem geübten Untersucher i. A. nach Wright nicht mehr als ± 5 Proz.

In seinen theoretischen Untersuchungen konnte er zeigen, daß Opsonine gegenüber den meisten Bakterienklassen sich nachweisen lassen, daß sie relativ leicht zerstörbar sind durch Erwärmung, Licht, Aufbewahrung, daß sie sich an die Bakterien verankern und diese dadurch phagocytabler machen, während ein direkter Einfluß auf die Leukocyten nicht festzustellen war. Leukocyten von Gesunden und Kranken verhielten sich im allgemeinen gleich. Die Phagocytose der Bakterien durch die Leukocyten kam i. A. in stärkerem Maße nur bei Anwesenheit von Serum zustande. Immerhin wurden manche Bakterienarten auch ohne Serum erheblich phagocytiert, ein Vorgang, der als „Spontanphagocytose" bezeichnet wurde. Diese Spontanphagocytose machte sich bei den Tuberkelbacillen sehr störend bemerkbar, die Phagocytose war bei Serumansatz nicht viel stärker als ohne Serum. Wright fand, daß die Phagocytose erheblich durch Anisotonie des Mediums herabgesetzt wurde. Er empfahl deshalb zur Ausschaltung der Spontanphagocytose die zum opsonischen Versuch zu ver-

wendenden Tuberkelbacillen in einer 1,5 proz. Kochsalzlösung aufzuschwemmen.

Wrights Bemühungen richteten sich in erster Linie auf die klinische Verwendbarkeit der opsonischen Untersuchungen. Während normale Personen in ihrem Opsoningehalt nahe miteinander übereinstimmten — der opsonische Index Normaler liegt nach Wright zwischen 0,8 und 1,2 — fand Wright bei den zuerst von ihm untersuchten Patienten, Kranken, die an chronischer Furunkulose bzw. Tuberkulose der Lymphdrüsen und Gelenke litten, einen herabgesetzten Index gegenüber den Infektionserregern. Injektionen von abgetöteten Staphylokokken bzw. Tuberkelbacillen steigerten den Index auf die Norm oder darüber hinaus, häufig nach vorangehender negativer Phase. Durch wiederholte Injektionen gelang es mitunter, den Index treppenförmig weiter in die Höhe zu treiben (s. Abb. 1); meist allerdings war das Ergebnis der Injektionen, daß der

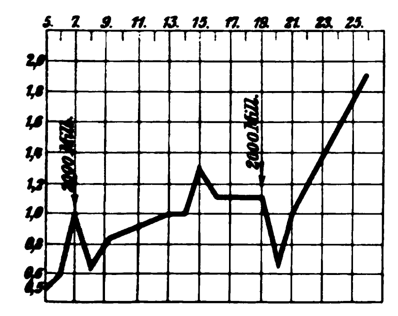


Abb. 1. Vaccinationskurve. Indexsteigerung durch Staphylokokken-Vaccination bei Furunculose.

Aus Wright, Studien üb. Immun.

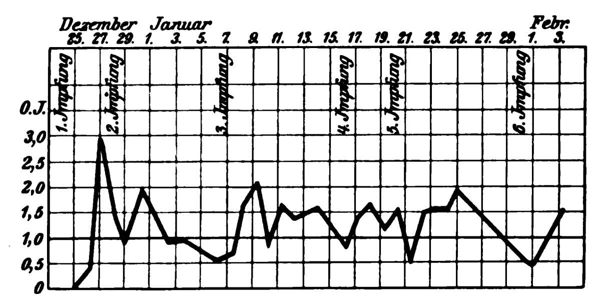


Abb. 2. Sycosis. Einfluß wiederholter Vaccinationen.

Aus Wright, Studien üb. Immun.

Index nach vorübergehender Erhebung wieder sank und daß wiederholte Injektionen neue Erhebungen mit nachfolgendem Absinken bewirkten (s. Abb. 2). Schließlich bei der Gesundung zeigte der Index meist die Tendenz, sich auf den Normalwert einzustellen. Der klinische Verlauf, besonders bei der Furunkulose, entsprach in vielen Fällen der Indexkurve. Die Steigerung des Index auf oder über die Norm ging meist mit einer Besserung der klinischen Erscheinungen einher, während der negativen Phase verschlimmerten sich diese mitunter. So gab die Verfolgung der opsonischen Kurve Wright eine theoretische Begründung seiner Vaccinationstherapie, von deren klinischer Zweckmäßigkeit er sich bereits vorher überzeugt hatte. Weitere Untersuchungen zeigten, daß der Verlauf der opsonischen Kurve nach einer Injektion von der injizierten Bakterienmenge abhängig sei. Während meist auf die Injektion eine negative und dann eine positive Phase folgen (s. Abb. 3A), konnte bei kleineren Dosen die negative Phase ausbleiben, die positive trat dann rascher ein und war nur von kurzer Dauer (Abb. 3B). Nach besonders großen oder mehreren rasch aufeinander folgenden Dosen war die negative Phase mit-

unter sehr ausgeprägt und hielt lange an, die positive Phase fehlte völlig oder trat erst spät und unvollständig ein (s. Abb. 3C). Mitunter beobachtete Wright nach Verabfolgung einer mittleren Dosis unmittelbar nach der Injektion einen leichten Anstieg der Kurve, die „pränegative Phase", der bisweilen eine klinische Besserung entsprach. Auf die pränegative folgten dann negative und positive Phasen. Die letztere geht im allgemeinen bald wieder zur Normallinie oder auf den ursprünglichen Wert zurück, mitunter geht dieser Einstellung eine nochmalige tiefe Senkung, die „sekundäre Ebbe" voran (s. Abb. 4). Der protrahierten negativen Phase entsprach oft eine deutliche Verschlechterung der klinischen Symptome. Die Wirkung einer bestimmten Dosis äußert sich bei verschiedenen Menschen nicht in gleicher Weise. Schon verschiedene Gesunde können auf die gleiche Menge verschieden reagieren, noch mehr gilt dies für die Kranken, deren Empfindlichkeit durch die Krankheit verändert ist. Die Übereinstimmung zwischen klinischen Symptomen und opsonischer Kurve und die Überzeugung, daß die Produktion von Antikörpern für die Heilung

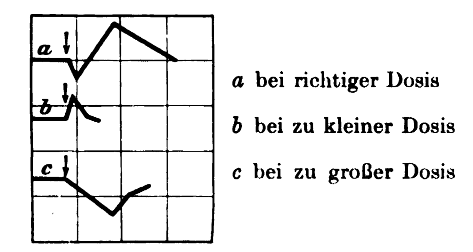


Abb. 3. Schematische Inokulationskurven.
Aus Wright, Studien üb. Immun.

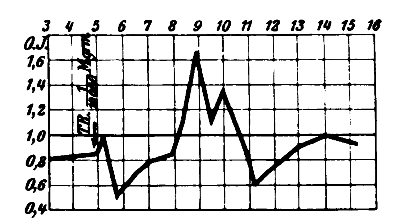


Abb. 4. Inokulationskurve mit präneg., negat., posit. Phase, sekund. Ebbe.
Aus Wright, Studien üb. Immun.

maßgebend sei, veranlaßten Wright, die Forderung aufzustellen, die Vaccinationsbehandlung solle in bezug auf Dosierung und Zeitpunkt der Injektion durch die Kontrolle des opsonischen Index geregelt werden. Ziel der Behandlung sei, den vorher subnormalen Index auf oder über die Norm zu bringen. Die Behandlung sei so zu leiten, daß ausgeprägte negative Phasen möglichst vermieden würden, die Dosen seien deshalb nicht zu groß zu wählen, eine neue Injektion dürfte i. A. nicht während der negativen Phase, sondern erst in oder nach Ablauf der folgenden positiven Phase ausgeführt werden. Eine kontinuierliche Steigerung der Dosis sei i. A. nicht erforderlich; der Organismus reagiere meist auf nochmalige Wiederholung der gleichen Dose in genügender Weise. Erst wenn eine bestimmte Dose keine typische negative und positive Phase mehr hervorrufe, sei sie durch eine größere zu ersetzen. Da in der Praxis eine tägliche Bestimmung des Index meist unmöglich sei, so stellt Wright hierfür folgende vereinfachte Regeln auf:

Ergibt die Blutuntersuchung zwei Stunden vor der Injektion subnormalen Index und zeigt eine weitere Untersuchung 24 Stunden nach der Injektion, daß der Index bedeutend reduziert ist — starke negative

Phase —, so ist die Dosis zu groß gewesen und bei der folgenden Injektion durch eine kleinere zu ersetzen. Zeigt aber die zweite, 24 Stunden nach der Inokulation ausgeführte Blutuntersuchung, daß der Index gestiegen ist, und ist dieser Index nach Verlauf von 8—10 Tagen auf seinen früheren Stand vor der Inokulation zurückgegangen, ohne daß der Patient in dieser Zeit irgendwelche Konstitutionsstörungen erfahren hat — kurze positive ohne vorangehende negative Phase —, so ist die nächste Dosis größer zu wählen. Ein leichter Rückgang des Index 24 Stunden nach der Injektion und ein gegen den Anfangswert erhöhter Stand nach 8—10 Tagen beweist, daß die richtige Dosis gegeben ist. Tritt nach einer übermäßig großen Dose eine lange dauernde negative Phase ein, so ist es nicht erforderlich, mit der nächsten Injektion bis zum spontanen Abklingen der negativen Phase zu warten, sondern es kann durch Injektion einer kleinen Dose der Index rasch wieder emporgetrieben werden. Beruht eine Erkrankung nicht auf der Invasion einer einzigen Bakterienart, sondern liegt eine Mischinfektion vor, wie es häufig bei der tuberkulösen Arthritis, dem Lupus u. a. der Fall sei, so ist die Vaccination nicht auf den ursprünglichen Erreger zu beschränken, sondern es ist auch der Keim der Mischinfektion zu injizieren.

Zur Vaccinationsbehandlung bedient Wright sich bei der Tuberkulose des käuflichen Kochschen Tuberkulinpräparates T.R. Bei den andern Infektionskrankheiten stellt er die entsprechenden Bakterienaufschwemmungen selbst her. Agarkulturen werden in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, ausgezählt, durch etwa $^3/_4$stündiges Erhitzen auf 60° abgetötet und in geeigneter Weise mit Kochsalzlösung verdünnt, die einen Zusatz von 0,25 Proz. Lysol enthält. Die Auszählung geschieht in der Weise, daß gleiche Mengen Bakterienaufschwemmung und Blut von bekannter Erythrocytenzahl gemischt und von der Mischung Ausstriche angefertigt und gefärbt werden. Durch Zählung mehrerer Gesichtsfelder wird festgestellt, wieviel Bakterien in dem Gemisch auf eine bestimmte Anzahl Erythrocyten, etwa 500, entfallen. Daraus läßt sich leicht berechnen, wieviel Bakterien im Kubikzentimeter enthalten sind. Bei dichten Bakterienaufschwemmungen sind Blut und Bakterien nicht in gleichem Verhältnis zu mischen, sondern es ist auf etwa 4 Teile Blut 1 Teil Bakterien zu nehmen.

Während Wright bei seinen Tuberkuloseforschungen die Aufmerksamkeit zunächst auf die chronischen ohne stärkere Störung des Allgemeinbefindens und ohne Fieber verlaufenden Fälle von Lymphadenitis, Caries, Arthritis gerichtet und hier fast immer einen niedrigen Opsoningehalt gefunden hatte, stellten weitere Untersuchungen von Urwick, Wright und Reid fest, daß die Fälle von akuter Tuberkulose mit Störung des Allgemeinbefindens und Temperaturschwankungen stark schwankende Indexwerte aufwiesen. Von Tag zu Tag konnte der Index zwischen erhöhten und erniedrigten Werten wechseln, zeitweise auch in normalen Grenzen sich halten. Wright erklärte diese Schwankungen, indem er sie mit den nach der Injektion beobachteten in eine Reihe stellte. Sie seien die Reaktion auf die Einbringung von Bakterien oder ihren Pro-

dukten in den Säftestrom, seien als negative und positive Phasen aufzufassen. Die Einbringung erfolge hier nur nicht von außen her, sondern von den in den Krankheitsherden gelegenen Bakteriendepots. Wright sieht also „Autoinokulationen“ als Ursache dieser spontanen Indexschwankungen an. Die weitere Beobachtung zeigte, daß sehr viele fieberhafte Infektionskrankheiten ähnliche starke Schwankungen zwischen hohen und niedrigen Werten gaben, die nach Wright die Folgen ständig wiederholter Autoinokulationen waren. Die Strepto- und Staphylokokken-Sepsis, die gonorrhoische Polyarthritis, die experimentelle Milzbrandinfektion, der Rotz lieferten derartige opsonische Kurven (siehe Abb. 5). Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß die Indexschwankungen bei generalisierten Infektionskrankheiten mit den typischen Inokulationskurven doch nur das eine gemeinsam haben, daß Abweichungen nach oben und unten vom Normalwert vorkommen. Während aber bei der typischen Indexkurve negative und positive Phase in regelmäßiger Weise in gewissen Abständen aufeinander folgen, beobachtet man bei den septischen Erkrankungen, der Tuberkulose, meist nur ein unregelmäßiges Hin- und Herspringen der Werte, die oft schon innerhalb von Stunden starke Schwankungen aufweisen.

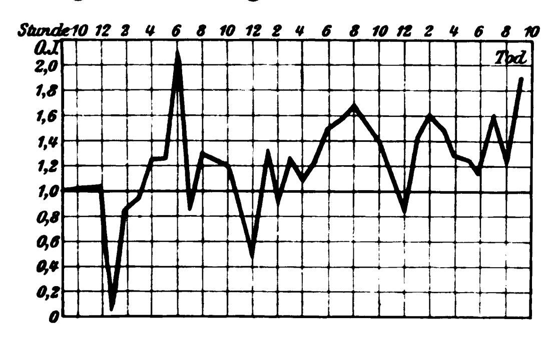


Abb. 5. **Experimentelle Milzbrandinfektion.**
Aus Wright, Studien üb. Immun.

Durch die Beobachtung der Indexkurve wurde Wright zur Aufstellung zweier auch klinisch voneinander trennbarer Infektionstypen veranlaßt. Der generalisierten Infektion mit ihren schwankenden Werten stellte er die streng lokalisierte Infektion mit dauernd erniedrigtem Index gegenüber. Hierhin gehörten die zuerst untersuchten chronischen, dauernd fieberfreien Fälle von Furunkulose und Lymphdrüsentuberkulose, Lupusfälle, manche Streptokokkenaffektionen der Haut, fieberlose Gelenk- und Knochentuberkulosen. Klinisch hatten diese Fälle das Gemeinsame, daß es sich um fieberfreie chronische Erkrankungen an ganz umschriebener Stelle, häufig der Haut, handelte. Wright glaubte für das Verhalten des Index bei diesen Erkrankungsformen zwei Erklärungsmöglichkeiten aufstellen zu können. Entweder sei der Opsoningehalt gegenüber dem betreffenden Keim bereits vor der Infektion niedrig, der Organismus daher für die Infektion disponiert gewesen. Die Infektion sei also die Folge der im niedrigen Index sich ausdrückenden Resistenzverminderung. Oder es sei umgekehrt die Senkung des Index erst die Folge der Infektion. Die Infektionserreger absorbierten die vorhandenen Antikörper und setzten auf die Weise den opsonischen Index herab. Wright neigte zunächst mehr zur Annahme der primären Herabsetzung des Opsoningehaltes. Der andauernd niedrige Stand der Opsoninkurve zeige bei diesen lokali-

sierten Infektionen an, daß Autoinokulationen völlig fehlten. Die Krankheitserreger seien in dem Krankheitsherde so von dem allgemeinen Säftestrom abgeschlossen, daß weder sie noch ihre Zerfallsprodukte in die Zirkulation gelangten, der Reiz zur Antikörperbildung also völlig ausbleibe. Die streng lokalisierten Infektionskrankheiten seien eben wegen des Mangels an immunisatorischen Reizen, an Autoinokulationen, chronisch und bedürften der künstlichen Inokulation, um Heilungsvorgänge anzuregen. Die generalisierten Infektionen dagegen hätten in ihren Autoinokulationen

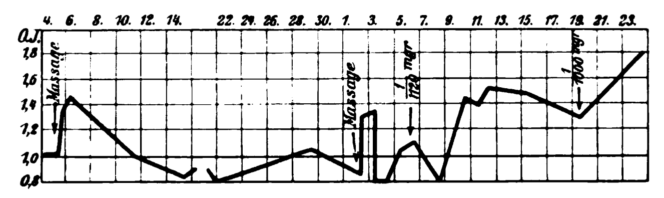


Abb. 6. **Einfluß der Massage auf den Ind. gegen Tuberkulose bei Arthritis.**
Aus Wright, Studien üb. Immun.

den Anreiz zur Antikörperbildung und damit die Tendenz zur spontanen Heilung. Allerdings hätten die Autoinokulationen gegenüber den künstlichen Inokulationen den Nachteil, daß sie undosierbar seien, die Dosis häufig zu groß ausfalle, daß sie ferner meist durch lebende Bakterien ausgelöst würden und dadurch die Gefahr der Metastasierung in sich trügen. Besonders bei der Lungentuberkulose mit ihren steten Indexschwankungen mache sich diese unerwünschte Wirkung der Autoinokulationen geltend. Ziel der Therapie müsse hier sein, durch Ruhe die Allgemeinsymptome, das Fieber und damit die Autoinokulationen zum Schwinden zu bringen und dann diese durch systematische künstliche Inokulationen zu ersetzen.

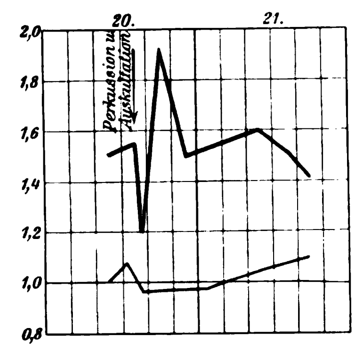


Abb. 7. **Einfluß der physikalischen Untersuchung auf den Index eines Tuberkulösen.**
Aus Wright, Studien üb. Immun.

Wrights Schüler Freeman stellte nun fest, daß ganz ähnliche Indexschwankungen, wie man sie bei den generalisierten Infektionen beobachtete, auch bei manchen chronischen Infektionen auftraten, wenn der erkrankte Körperteil heftigeren Bewegungen ausgesetzt wurde. Die erste derartige Beobachtung machte Freeman nach Massage einer gonorrhoischen Arthritis. Auch diese Schwankungen bezog Freeman auf eine durch die Massage ausgelöste Autoinokulation von Bakterienmaterial. Weitere Untersuchungen des Wrightschen Laboratoriums stellten fest, daß alle Maßnahmen, die zur Hyperämisierung des Krankheitsherdes führten, ähnliche Schwankungen auslösen konnten: Massage (s. Abb. 6), aktive Bewegung, Biersche Stauung, Operation oder Verbandwechsel konnten ebenso wirken. Bei Lungentuberkulose wirkte mitunter die physikalische Untersuchung, die mit längerer

Perkussion und vertiefter Atmung (s. Abb. 7) verbunden war, in dieser Weise, bei Larynxtuberkulose lautes Sprechen, bei Lymphadenitis tuberculosa längeres Betasten der Drüsen im Untersuchungskurs. Meakin und Wheeler fanden bei Tuberkulösen mit in der Ruhe normalem Index starke Schwankungen nach Umhergehen. Auch bei tuberkulöser oder gonorrhoischer Arthritis wurden solche Schwankungen nach Umhergehen beobachtet. Die Indexkurven nach Autoinokulationen ähneln sehr den spontanen Schwankungen bei generalisierten Infektionen. Aber noch mehr als diese weichen sie von der typischen Inokulationskurve nach künstlicher Injektion ab. Meist spielen sich die Schwankungen nach einer Autoinokulation innerhalb sehr kurzer Zeit, oft in wenigen Stunden ab. Mitunter beginnen sie mit einer Senkung, auf die ein Anstieg folgt, in andern Fällen ist es gerade umgekehrt. Oft tritt nur eine rasche negative oder rasche positive Phase ein. Dabei sind die Schwankungen oft sehr groß. Die Indexschwankungen nach einer „Autoinokulation" beweisen nach Wright die immunisatorische Reaktion des Organismus auf die Einbringung in die Blutbahn, die Autoinokulationen regen also den immunisatorischen Apparat an und können daher heilsam wirken. Die günstige Wirkung der Stauung, Massage und ähnlicher Maßnahmen sieht Wright daher wenigstens zum Teil als Folge der Autoinokulationen an. Die günstige Wirkung der künstlichen Autoinokulationen erfährt aber ähnliche Einschränkungen wie die der spontanen, sie sind schwer dosierbar und können zur Verschleppung von lebendem Material führen.

Weitere Untersuchungen galten der Frage, wie es kommt, daß trotz des Auftretens von Antikörpern sich die Bakterien in dem invadierten Gebiet halten können. Bereits früher hatten Wright und Lamb die gleiche Frage für den Typhus aufgeworfen und gefunden, daß der Gehalt an Antikörpern, wahrscheinlich durch Absorption von seiten der Bakterien, an der Stelle der Bakterienentwicklung vermindert sei. Die Gewebsflüssigkeit der Roseolen enthält nach Wright und Lamb weniger Baktericidine als das Blutserum, ein Befund, der bereits vordem von Courmont erhoben war. Analog dieser Beobachtung fanden Wright und Reid den Gehalt der Pleura- und Peritonealflüssigkeit an Tuberkulose-Opsoninen bei Pleuritis und Peritonitis tuberculosa geringer als den des Blutes. Sie sahen auch hierin eine Absorption der Antikörper durch die Bakterien und stellten es als allgemeines Gesetz auf, daß der „bakteriotrope Druck", der Gehalt an Antikörpern, an der Stelle der Infektion vermindert sei. In vielen Fällen kämen für diese Verminderung der Antikörper neben der Absorption derselben noch andere Faktoren in Betracht. Die am Infektionsherde vorhandenen Leukocyten zerstören die Opsonine (Opie), das derbe Granulationsgewebe erlaube nur schwierig den Zutritt der Antikörper aus dem Blute zum Infektionsherde. Aufgabe der Therapie sei es, diese Verminderung des bakteriotropen Druckes am Infektionsherde zu beseitigen. Fast alle in der Chirurgie gebräuchlichen Maßnahmen wirkten in diesem Sinne. Die Eröffnung eines Abscesses wirke nicht nur durch Beseitigung eines Teils der Krankheitserreger, sie entferne gleichzeitig den die Opsonine zerstörenden Eiter; die Nachbehandlung durch die Drainage oder Tam-

ponade bewirke eine dauernde Durchströmung des Infektionsherdes mit frischer seröser Flüssigkeit und dadurch mit neuen Mengen von Antikörpern. Ähnlich wirke das Ablassen eines Exsudates. Alle hyperämisierenden Maßnahmen, Hitzebehandlung, Kataplasmen, Stauung bedingten eine stärkere Durchblutung des Krankheitsherdes und damit einen gesteigerten Übertritt von Antikörpern aus dem Blut ins infizierte Gewebe. In den Fällen, wo stark indurierte Granulationsflächen, speziell Fistelwände, nicht genügend Sekret absondern, empfiehlt Wright die Anwendung einer hypertonischen (5proz.) NaCl-Lösung mit Zusatz von 0,5 Proz. Natr. citricum. Die hypertonische Kochsalzlösung bewirke einen stärkeren Zutritt von Gewebsflüssigkeit, der Citratzusatz verhindere die Gerinnung der übertretenden Flüssigkeit.

Die Heilung der Infektionskrankheiten, sowohl die spontane wie die durch therapeutische Maßnahmen hervorgerufene, beruht nach Wright im wesentlichen auf zwei Prinzipien: der Steigerung der Antikörper im Blute und der vermehrten Zufuhr der Antikörper zum Infektionsherd.

Die Beobachtungen über die Schwankungen der Opsonine nach künstlichen Inokulationen, über die Autoinokulationen und die Verminderung des „bakteriotropen Drucks“ am Infektionsherd gaben Wright weitere diagnostische Möglichkeiten in die Hand. Es war bereits erwähnt, daß verschiedene Individuen nicht in gleicher Weise auf die Injektion einer bestimmten Bakteriendosis reagieren. Besonders Infizierte können hier Abweichungen zeigen, die wohl unter den Begriff der allergischen Reaktion Pirquets fallen. Lawson und Stewart beobachteten zuerst, daß kleine Tuberkulindosen, die bei Gesunden wirkungslos waren oder nur eine geringe positive Phase hervorriefen, bei Tuberkulösen häufig eine ausgesprochene negative Phase erzeugten. Diese Beobachtung wurde von der Wrightschen Schule bestätigt und — wie schon von Lawson und Stewart — diagnostisch verwertet. Trat also in einem tuberkuloseverdächtigen Falle 24 Stunden nach der Injektion einer kleinen Dosis Tuberkulin eine Senkung des tuberkulo-opsonischen Index ein, so sprach dieser Befund für Tuberkulose. Die Schwankungen der opsonischen Kurve bei einer spontanen oder künstlichen Autoinokulation sind nach Wright, Freeman, Meakin und Wheeler spezifisch, d. h. sie äußern sich nur gegenüber dem Infektionserreger. Ein Patient mit unklarer fieberhafter Erkrankung, der ausgesprochene Schwankungen des opsonischen Index für Tuberkelbacillen aufweist, ist danach als tuberkulös anzusehen. Konstantes normales Verhalten des Index gegen Tuberkelbacillen bei starken Schwankungen gegenüber Streptokokken spreche bei einer fraglichen Erkrankung dafür, daß es sich um eine Streptokokken-Infektion, nicht um eine Tuberkulose handele.

Auch die Frage der Mischinfektion ist auf diese Weise bearbeitet worden. Der bakteriologische Befund von Pneumo-, Strepto-, Staphylokokken im Sputum bei einer Lungentuberkulose ist an und für sich noch kein Beweis dafür, daß diese Bakterien von Einfluß auf den Krankheitsprozeß sind, daß es sich also um eine Mischinfektion handelt. Weist der opsonische Index der Patienten aber gegenüber diesen Keimen stärkere

Schwankungen auf, so spricht dies dafür, daß eine Mischinfektion mit den betreffenden Keimen vorliegt.

Handelt es sich hier um spontane Autoinokulationen, so können andrerseits auch die künstlichen Autoinokulationen zur Diagnose herangezogen werden. Um zu entscheiden, ob eine Arthritis gonorrhoischer oder tuberkulöser Herkunft ist, wird der opsonische Index gegenüber diesen beiden Bakterienarten fortlaufend nach einer zur Autoinokulation führenden Massage des Gelenks bestimmt. Zeigt dabei der Gonokokkenindex starke Schwankungen, während der Tuberkuloseindex normal bleibt, so liegt eine gonorrhoische Infektion vor. In ähnlicher Weise können die durch Stauung, Umhergehen verursachten Indexschwankungen verwertet werden. Die mitgeteilte Kurve (s. Abb. 8) zeigt die nach Bierscher Stauung auftretenden Schwankungen gegenüber Gonokokken bei einer zweifelhaften Arthritis. Der tuberkulose-opsonische Index blieb normal. Die Affektion wurde daraufhin als gonorrhoisch angesehen.

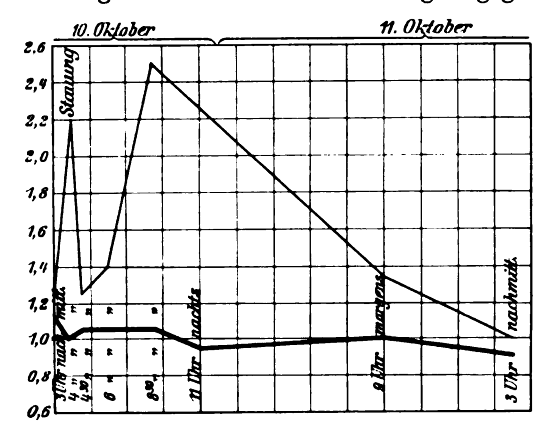


Abb. 8. Einfluß der Bierschen Stauung auf den Index gegenüber Tuberkelbacillen und Gonokokken bei einer Arthritis. Auf Grund der opson. Kurve wird die Arthritis als gonorrhoisch angesehen.
Aus Wright, Studien üb. Immun.

Meakin und Wheeler benutzten die nach Umhergehen auftretenden Schwankungen des Tuberkuloseindex bei Lungentuberkulose zur Diagnose dieser Erkrankung. Es kann nach dem gleichen Verfahren bei einer sicheren, in Heilung begriffenen Tuberkulose auch die Frage beurteilt werden, ob durch Umhergehen noch Autoinokulationen von dem Infektionsherde aus stattfinden, ob also der Herd völlig aus dem allgemeinen Säftestrom ausgeschaltet, inaktiv ist, oder ob noch eine wenigstens unter gewissen Bedingungen aktive Tuberkulose besteht. Das gleiche Verfahren kann für die Frage angewandt werden, ob eine tuberkulöse Arthritis ausgeheilt ist, besser so weit ausgeheilt ist, daß das Gelenk wieder benutzt werden kann. Inman und Paterson zeigten, daß die therapeutisch zu gestattenden Arbeitsleistungen eines Tuberkulösen in dieser Weise reguliert werden können (s. S. 111).

Nach Wright und Reid ist auch die Herabsetzung der Opsonine in einem Exsudat spezifisch nur gegenüber dem Infektionserreger. Daher sei auch die opsonische Untersuchung des Exsudats von diagnostischer Bedeutung.

Eine weitere diagnostische Methode fanden Wright und Reid in dem Nachweis der Thermostabilität der Opsonine tuberkuloseinfizierter Individuen. 10 Minuten langes Erhitzen normaler Sera hebt ihre opso-

nische Wirkung fast völlig auf. Anders verhalten sich nach Wright und Reid die Sera von Personen mit generalisierter Tuberkulose. Ihre Wirkung wird durch Erhitzen zwar herabgesetzt, es bleibt aber noch eine erhebliche opsonische Wirkung auch der erhitzten Sera erkennbar. Diese relative Thermostabilität der opsonischen Kraft tuberkulose-infizierter Individuen benutzte Wright ebenfalls zu diagnostischen Zwecken.

Die Beobachtung der nach der therapeutischen Vaccination eintretenden Indexschwankungen und der klinischen Änderungen hatten Wright vielfach enge Beziehungen zwischen klinischem Verhalten und Indexschwankungen gezeigt. Ähnliche Beziehungen sah er nach den durch Autoinokulation hervorgerufenen Schwankungen. Auch die danach eintretenden negativen und positiven Phasen gehen nach Wright häufig mit entsprechenden Änderungen des Allgemeinbefindens und der lokalen Krankheitssymptome einher. Wright verfolgte diese Beziehungen weiter bei den „generalisierten Infektionen“. Er beobachtete oft, daß Perioden mit hohen Indexwerten mit einer Besserung der klinischen Symptome, besonders mit einem Sinken der Temperatur einhergingen, daß umgekehrt in Zeiten mit niedrigem opsonischen Index die klinischen

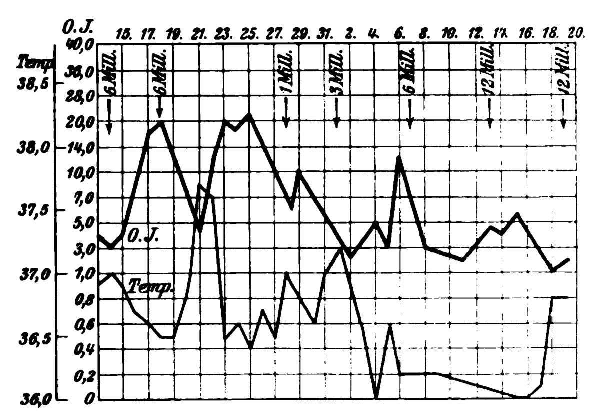


Abb. 9. Colicystitis. Besserung durch Vaccinationen.
Aus Wright, Studien über Immun.

Erscheinungen wieder zunehmen, die Temperatur stieg. Abb. 9 zeigt diese reziproken Beziehungen zwischen Temperatur und Verlauf der Indexkurven bei einer fieberhaften Koli-Cystopyelitis. Auffallend waren die Beziehungen zwischen Stand des Index und der klinischen Symptome ferner oft bei genorrhoischer Arthritis. Indexsteigerungen, wie sie z. B. nach künstlicher Autoinokulation auftreten, gingen oft mit ausgesprochener Besserung, besonders der Schmerzen einher, Senkungen des Index mit einer Zunahme. Schmerzen und Harndrang bei tuberkulöser Cystitis änderten sich in ähnlicher Weise mit den Schwankungen des Index. Die Untersuchungen über den Verlauf der Indexkurven bei Pneumonie (Mac Donald), bei Erysipel, Diphtherie und andern Infektionskrankheiten (Arbeiten aus dem Laboratorium Hektoens; s. klinischen Teil) zeigten ebenfalls ausgesprochen Beziehungen zwischen Indexkurven und klinischem Verlauf: Der anfangs erniedrigte Index steigt mit Eintritt der klinischen Besserung auf übernormale Werte, um dann zur Norm zurückzusinken. Blieb bei einer generalisierten Infektion der Opsoningehalt dauernd niedrig, so war dies

i. A. ein prognostisch ungünstiges Zeichen. Die tödlich verlaufenden Fälle von Allgemeininfektionen wiesen meist, allerdings nicht immer, sub finem niedrige Werte auf. Besonders die Untersuchungen Mac Donalds über den Verlauf der opsonischen Kurven bei der Pneumonie boten hierfür gute Beispiele. Andrerseits beobachtete Wright auch eine Verschlimmerung und tödlichen Ausgang bei fortdauernd hohem Stande des Index (s. Abb. 5, S. 28). Um solche Fälle zu erklären, stellte Wright die Hilfshypothese auf, daß hier der Tod nicht auf ein Versagen des immunisatorischen Mechanismus, sondern auf eine anderweitige Organstörung zu beziehen sei.

Die generalisierten Infektionen erschienen zunächst für eine Inokulationstherapie nicht geeignet, da hier der Organismus bereits mit Bakterien oder Bakterienprodukten überschwemmt ist. Später versuchte Wright jedoch die Vaccinationstherapie auch bei chronischem Maltafieber und Sepsis und sah mehrfach günstige Resultate. Zur Erklärung

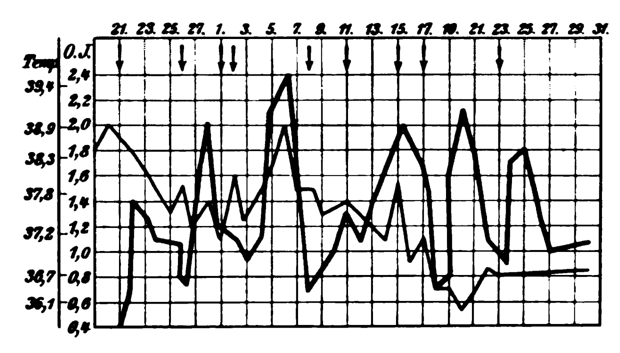


Abb. 10. Streptokokken-Sepsis. Die Pfeile zeigen die Tage der Vaccination an. Heilung.
Aus Wright, Studien über Immun.

derselben nahm er an, daß es sich hier um Fälle handelte, in denen der Organismus auf die spontanen Autoinokulationen nicht genügend reagiert hätte, daß die subcutanen Injektionen eine stärkere immunisatorische Reaktion auszulösen vermöchten. Bei den im Verlauf der Krankheit von selbst erfolgenden intravenösen Autoinokulationen werde der Impfstoff weitgehend verdünnt und auf den ganzen Organismus verteilt. Bei der subcutanen Injektion wirke er in konzentrierter Form auf die Gewebe der Injektionsstelle und könne hier Antikörperproduktion anregen, wenn der übrige Organismus versage (s. Abb. 10).

Wright hatte zunächst also nur diejenigen Formen der generalisierten Infektion für geeignet für die Inokulationstherapie gehalten, bei denen spontane Immunitätsreaktionen fehlten. Er ging aber bald von diesem Prinzip ab und vaccinierte auch solche Fälle, in denen bereits starke spontane Indexschwankungen vorhanden waren (s. Abb. 11). Wright ging hier rein empirisch vor, suchte später aber auch hier die Indikation zur Vaccination zu begründen durch die oben erwähnte Annahme der lokalen Antikörperbildung am Orte der Injektion; die hier entstehenden

Antikörper addierten sich zu den durch die spontanen Autoinokulationen ausgelösten und beförderten auf die Weise den günstigen Verlauf. Die Dosis der Vaccine solle so klein sein, daß negative Phasen vermieden würden, nur kurze positive Phasen aufträten, die opsonische Kurve solle also dem Schema der Abb. 3 entsprechen (Matthews). Es läßt sich nicht leugnen, daß Wright hier den Boden seiner früheren Anschauungen verließ, der Stand der Indexkurven war ihm nicht mehr maßgebend für das therapeutische Handeln. Die theoretische Begründung stellt lediglich den Versuch dar, empirische Beobachtungen in das Gesamtgebäude seiner Theorien einzubeziehen.

Die Vaccinationstherapie hatte mittlerweile zahlreiche Anhänger gefunden, die zunächst vielfach, den Lehren Wrights entsprechend, die Behandlung unter ständiger Kontrolle des Index durchführten. Allmählich sagten sich die meisten klinischen Beobachter davon los, weil sie gün-

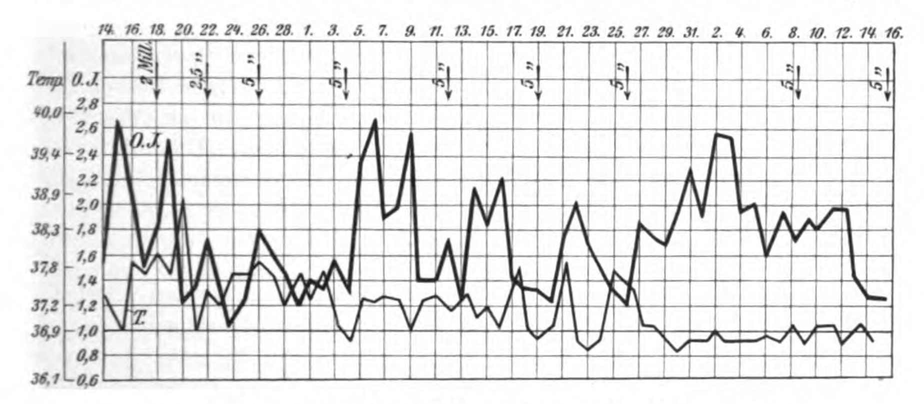


Abb. 11. Chronische Rotzinfektion. Heilung durch Vaccination.
Aus Wright, Studien über Immun.

stige Erfolge auch ohne die zeitraubenden opsonischen Untersuchungen erzielten, die ihnen daher im allgemeinen unnötig, manchen auch irreführend erschienen. Wright selbst war bei der therapeutischen Ausdehnung des Vaccinationsverfahrens ebenfalls dazu gelangt, in der Mehrzahl der Fälle auf die Serumuntersuchungen zu verzichten. Er betonte allerdings, daß die Dosierung und die Wahl des Zeitpunktes der Injektion sich vollständig nach jenen Regeln richteten, die aus langjähriger serologischer Verfolgung der Fälle gewonnen wären. Für die Mehrzahl der Fälle reiche die klinische Beobachtung für eine zweckmäßige Vaccinationstherapie aus. Besonders bei den dem Auge zugänglichen Affektionen der Haut und Schleimhäute, ferner bei der tuberkulösen Cystitis markieren sich negative und positive Phase genügend deutlich, um danach die Behandlung durchzuführen zu können. Diese Fälle verhielten sich ferner im allgemeinen so gleichartig, daß man hier ein gewisses Schema der Behandlung aufstellen könne. Es gäbe aber genügend Fälle, wo ein zweckmäßiges Vaccinationsverfahren nur an der Hand der Indexkontrolle möglich sei. Tieferliegende Krankheitsherde wie die Lymphadenitis und

Arthritis tuberculosa, die Lungentuberkulose z. B. zeigten klinisch zunächst oft keine deutlichen Veränderungen, diese träten erst nach längerer Zeit auf. Hier werde das Vaccinationsverfahren wesentlich sicherer gestaltet durch dauernde opsonische Bestimmungen. Auch die Frage, wie lange die Vaccination bei einer in Heilung begriffenen tuberkulösen Affektion fortgesetzt werden solle, lasse sich am sichersten durch die opsonischen Untersuchungen entscheiden. Erst ein dauernd normales Verhalten des Index, auch nach Anstrengungen, lasse die Behandlung überflüssig erscheinen. Die dauernde opsonische Untersuchung sei notwendig in all den Fällen, wo man nach dem empirischen Verfahren nicht zum gewünschten Erfolg gelange.

Nach dieser Darstellung der Lehre Wrights sollen die folgenden Ausführungen unter Berücksichtigung der umfangreichen Literatur eine kritische Besprechung der Methodik und eine Übersicht über unsere Kenntnisse vom Wesen und Bau der phagocytosebefördernden Serumstoffe geben. In einem weiteren Abschnitt sind die auf klinischem Gebiet sich bewegenden Arbeiten über Opsonine zusammengefaßt, die uns die Möglichkeit geben, zur Lehre Wrights Stellung zu nehmen. Der letzte Abschnitt bringt die Darstellung der bisherigen Erfahrungen über therapeutische Vaccination.

Zur Methodik.

Die Wrightsche Technik ist oben kurz geschildert worden. Auf die Einzelheiten soll hier nicht näher eingegangen werden, da sie sehr oft und ausführlich beschrieben sind. Es sei verwiesen auf die Arbeiten von Strubell, der die Vorschriften des Wrightschen Laboratoriums wiedergibt, und von Reiter. Die Wrightsche Technik erfordert zweifellos eine sehr große Übung. Abgesehen von der Ausführung des Versuchs selbst, ist es oft schwierig, sich eine geeignete Bakterienaufschwemmung zu verschaffen. Selbst das Wrightsche Laboratorium ist mitunter solcher Schwierigkeiten nicht Herr geworden (s. Willcox und Morgan). Grundbedingung für den guten Ausfall des Versuchs ist die Herstellung einer völlig gleichmäßigen, klumpenfreien Bakterienaufschwemmung, in der die einzelnen Bakterien isoliert liegen. Bei Streptokokken kann dies die größten Schwierigkeiten machen. Die Stämme müssen ferner eine geeignete Phagocytierbarkeit zeigen; bei Pneumokokken ist es mitunter schwer, überhaupt einen phagocytierbaren Stamm zu finden, manche anderen Bakterien zeigen gelegentlich so starke Spontanphagocytose, daß sie nicht benutzt werden können. Schwierig ist die Herstellung einer geeigneten Tuberkelbacillenaufschwemmung. Nach Wright werden die getrockneten Tuberkelbacillen in einem Achatmörser langsam und vorsichtig mit 1,5proz. NaCl-Lösung angerieben. Die Verreibung muß so weit getrieben sein, daß die Bacillen — wenigstens größtenteils — isoliert liegen. Andererseits läuft man Gefahr, die einzelnen Bacillen selbst zu zertrümmern, so daß zahlreiche kleine Splitter entstehen, die bei der Auszählung Schwierigkeiten machen. Erhebliche Fehler können nach Fleming,

Strubell und Felber entstehen, wenn die Erythrocyten durch die im Versuch benutzten Sera agglutiniert werden. Die Mischung der einzelnen Bestandteile wird dadurch erschwert, die Phagocytose fällt ungleichmäßig und zwar meist zu hoch aus. Die Erscheinung der Erythrocytenagglutination ist recht häufig. Nach Fleming wurden von 138 untersuchten Blutproben nur in 33 Proz. der Fälle die Erythrocyten nicht agglutiniert.

Die Schwierigkeiten und Fehler der Wrightschen Methodik haben zu zahlreichen Änderungsvorschlägen geführt, von denen die wichtigsten kurz erwähnt seien. Während Wright und seine Schüler die Abmessung und Mischung der einzelnen Komponenten des opsonischen Versuchs in einer Capillarpipette vornehmen, hat man sich mehrfach zum opsonischen Versuch der sonst in der Immunitätsforschung üblichen Methodik genähert, zur Abmessung gewöhnliche kalibrierte Pipetten und zur Mischung Reagenzgläser benutzt. Besonders Hektoen und seine Schule wenden diese Modifikation mit gutem Erfolge an. Weitere Modifikationen beziehen sich sowohl auf die Herstellung der Leukocyten- wie der Bakterienaufschwemmung und die Verwendung des Serums. Im Blute sind die Leukocyten nur spärlich enthalten. Sehr viel dichtere Leukocytenaufschwemmungen ergeben sich bei Verwendung von Exsudatleukocyten, wie sie aus der Bauch- oder Brusthöhle des Kaninchens oder Meerschweinchens nach Injektion von Aleuronat oder Bouillon erhalten werden. Auch aus dem subcutanen Gewebe (Staal) lassen sich Leukocyten in der gleichen Weise gewinnen, gelegentlich ist auch Absceßeiter, Meningeal- oder gonorrhoischer Eiter benutzt worden. Die Mehrzahl der auf theoretischem Gebiet arbeitenden deutschen und französischen Forscher bevorzugt die Anwendung der Exsudatleukocyten. Der Versuch wird meist in kleinen Reagenzgläsern angesetzt. Gelegentlich hat man die Bebrütung auch im hängenden Tropfen vorgenommen, um ein Verklumpen der Leukocyten zu vermeiden, das in der dickeren Schicht der Reagenzgläser leicht eintritt.

Much (s. auch Zeißler) verwendet die Blutleukocyten in möglichst konzentrierter Form. 10 ccm Venenblut werden in einem Cylinder mit 1.5 ccm 10proz. Natr. citr.-Lösung aufgefangen. Nach einigen Stunden haben sich die Erythrocyten so weit abgesetzt, daß die oberen Kubikzentimeter nur Plasma und Leukocyten enthalten. Diese obere Schicht wird abpipettiert, zentrifugiert. Die Leukocyten werden zweimal gewaschen und in wenig Kochsalzlösung zu einer dicken, eiterartigen Suspension aufgeschwemmt. Die Methode hat den Vorteil, daß sie die rasche Auszählung großer Leukocytenmengen gestattet.

Hamburger und Hekma verwenden zu ihren theoretischen Untersuchungen die aus Pferdeblut gewonnenen Leukocyten.

Die Beurteilung der Dichte der zum organischen Versuch zu verwendenden Bakterienemulsion geschieht im Wrightschen Laboratorium nach Augenmaß und durch den Probeversuch. K. Meyer stellte Lecithinaufschwemmungen verschiedener Konzentration her, nach denen er die Dichte der Bacillenemulsionen beurteilte, Mac Farland benutzte zum gleichen Zweck frisch bereitete Bariumsulfat-Suspensionen. Dawson

und Basset konstruierten ein besonderes Turbidometer. Es wird mit Hilfe dieses Apparates festgestellt, bei welcher Schichtdicke ein in die zu untersuchende trübe Flüssigkeit eingetauchter Gegenstand nicht mehr wahrnehmbar ist.

Während Wright das Serum in unverdünntem Zustand prüft, bevorzugen andere Forscher eine gewisse Serumverdünnung, etwa 1:10 oder 1:50. Dieses Verfahren bietet entschieden dann Vorzüge, wenn es sich um Bakterien handelt, die durch Vollserum leicht aufgelöst werden, wie Typhusbacillen und Choleravibrionen (Böhme, Amako).

Zur quantitativen Auswertung von Antikörpern ist es in der Serologie allgemein üblich, die zu prüfenden Sera in fallenden Verdünnungen zu untersuchen und den Verdünnungsgrad zu bestimmen, bei dem eben noch eine deutliche Wirkung zu erkennen ist. Klien hat diese Methode auf die opsonische Technik übertragen. Klien, Meakins, Marshall haben bei der Untersuchung von Tierimmunsera gute Resultate mit der Methode gehabt. Für die Prüfung von menschlichen Sera, die meist nur geringe Unterschiede der Phagocytosebeförderung zeigen, hat sich diese Methode nicht eingebürgert. Sie unterscheidet sich von der in der experimentellen Serologie so bewährten Methode Neufelds im wesentlichen nur dadurch, daß sie die Zählung der phagocytierten Bakterien beibehält, das Serum meist im aktiven Zustande benutzt und als Leukocytenquelle Blut anwendet. Bei stärkerer Verdünnung ist der Komplementgehalt so gering, daß dann die Phagocytosebeförderung im wesentlichen auf den spezifischen, thermostabilen Anteil zu beziehen ist. Die mit dieser Methode erhaltenen Resultate entsprechen daher i. A. denen, die mit Neufelds Technik erhalten werden. Handelt es sich dagegen um schwache Sera, die nur in konzentriertem Zustande wirken, so ist der Komplementgehalt hier von Einfluß, und es können Unterschiede gegenüber der Methode Neufelds sich einstellen.

Für den Ausstrich ist die Methode Wrights wohl am gebräuchlichsten. Andere Autoren machen die Ausstriche nach der in der Hämatologie üblichen Art oder streichen auch mit der Platinöse aus.

Für die Färbung sind sehr viel verschiedene Methoden angegeben. Die Wrightsche Carbolthioninfärbung ist sehr einfach und gibt fast immer vorzügliche Bilder.

Die Färbungen von Romanowsky, Leishman, Giemsa sind vielfach angewandt worden. Recht klare Bilder gibt Pappenheims Methylgrün-Pyroninfärbung. Im allgemeinen darf man wohl sagen, daß die Verwendung junger, intakter Bakterien und ein guter Ausstrich größeren Einfluß auf die Güte des Präparats haben als die Färbung.

Eine größere Rolle spielt die Färbung bei der Darstellung der Phagocytose der Tuberkelbacillen. Zu starke Differenzierung kann zu partieller Entfärbung der Tuberkelbacillen führen, bei zu geringer Entfärbung ist das Präparat undeutlich. Um dieser Schwierigkeit aus dem Wege zu gehen, hat Campbell empfohlen, die Tuberkelbacillen mit Karbolfuchsin vorzufärben und gefärbte Tuberkelbacillen zum opsonischen Versuch zu benutzen. Eine ausgedehnte Anwendung hat die Methode aber nicht gefunden. Fornet und Porter fixieren die Ausstrichpräparate in Osmiumsäure oder Formalin-Eisessig, färben mit Ehrlichs Hämatoxylin und kochendem Carbolfuchsin vor, differenzieren bzw. entfärben mit salzsaurem Anilin

und Alkohol und färben mit Methylenblau nach. Köhlisch färbt mit Anilinwasserfuchsin, entfärbt mit Alkohol und färbt mit Neißers Methylenblau nach.

Simon und Bächer empfehlen, nicht die Zahl der aufgenommenen Keime, sondern den Prozentsatz der phagocytierenden Leukocyten als Maßstab für die Stärke der Phagocytose zu benutzen. Überlegen ist diese Methode der Wrightschen nicht. Fast alle Untersucher geben der letzteren den Vorzug (Mac Farland und l'Engle, Busse, Böhme, de Marchis, Huggenberg u. a.).

In besonderer Weise führt Much (s. Zeißler) die diagnostische Indexbestimmung aus. Die Methode basiert darauf, daß normale Sera ihre opsonische Kraft bei Luftabschluß mehrere Tage behalten, während pathologische Sera sie häufig rasch ändern. Much und Zeißler prüfen daher gleichzeitig das Serum einer frischen und einer 24 Stunden früher entnommenen Blutprobe des gleichen Patienten. Pathologische Sera zeigen bei dieser Prüfungsmethode nach Much und Zeißler häufig eine deutliche Veränderung — Abnahme oder Zunahme —, die diagnostisch verwertbar ist. Nur bei 10 Proz. der pathologischen Sera lagen beide Werte innerhalb normaler Grenzen.

Bei der Indexbestimmung nach Wright können Fehler entstehen, sowohl bei der Feststellung der Freßzahl des zu untersuchenden wie der des Kontrollserums. Es wäre von Vorteil, wenn man die Versuchsbedingungen so gestalten könnte, daß die durch Normalserum bedingte Phagocytose stets als gleich groß angesehen werden könnte. Benutzung einer Bakterienaufschwemmung von gleicher unveränderlicher Dichte und Innehaltung gleicher Versuchsbedingungen auch in allen übrigen Punkten sind Vorbedingung hierzu. Die Untersuchungen von Neißer und Guerrini, Huggenberg, Köhlisch zeigen, daß dieser Weg gangbar ist. Um eine stets gleich starke Bacillenemulsion zu erhalten, wägt Köhlisch die Tuberkelbacillen. 10 mg Kultur werden in 1 ccm 0.1 proz. NaCl-Lösung aufgeschwemmt. Bei Verwendung dieser Emulsion erhält Köhlisch mit normalen Sera stets eine Freßzahl von 14 bis 21.

Die Erkenntnis, daß das Opsonin kein einheitlicher Körper ist, sondern amboceptor-komplementartig gebaut ist, führte dazu, dem zu untersuchenden Serum eine gewisse Menge frischen normalen Serums als Komplementquelle hinzuzusetzen (Kämmerer, Böhme). Diese Versuche haben brauchbare Resultate nicht gezeitigt.

Wiederholt hat man auf die ursprüngliche Methode Leishmans zurückgegriffen. Patientenblut wird mit der Bakterienaufschwemmung vermischt, daneben zur Kontrolle normales Blut mit der gleichen Bakterienaufschwemmung. In den beiden Gemischen sind also nicht nur die Sera, sondern auch die Leukocyten verschieden. Das Resultat ist nicht nur von der Wirkung des Serums, sondern auch von der Freßfähigkeit der Patienten-Leukocyten abhängig. Es gibt vielleicht die im Organismus des Kranken bestehenden Verhältnisse besser wieder als der opsonische Versuch, erlaubt aber keine Analyse der Serumeigenschaften. Dodds, Bushnell und Troup, Veitch, Brown, Glynn und Cox u. a. haben sich dieser Technik bedient. Zu wesentlichen diagnostischen Resultaten hat sie aber nicht geführt.

Wie später (s. S. 53) ausgeführt wird, kann ein Serum — besonders nach der Inaktivierung — trotz vermehrten Gehalts an phagocytosebefördernden Substanzen hemmend auf die Phagocytose wirken. Der vermehrte Opsoningehalt läßt sich in solchen Fällen erst nach Entfernung des Serums nachweisen. Man wendet hier also das Absorptionsverfahren an: man läßt das Serum auf die Bakterien einwirken, zentrifugiert dann die Bakterien ab, wäscht sie und setzt sie nun erst den Leukocyten aus.

Methode von Neißer und Guerrini. Eine elegante und nach den mitgeteilten Versuchen recht genaue Methode zur Bestimmung phagocytosebefördernder Antikörper ist von Neißer und Guerrini angegeben worden. Neißer und Guerrini mischen im Reagenzglase dichte Aufschwemmungen von Bakterien, Exsudat-Leukocyten und Serum, lassen im Brutschrank $^1/_2$ Stunde lang die Phagocytose vor sich gehen und entfernen nun die mit Bakterien gefüllten Leukocyten aus dem Gemisch, indem sie dieses durch Glaswolle filtrieren. In dem von Leukocyten freien Filtrat wird die Zahl der freien, also nicht phagocytierten Bakterien nach der Wrightschen Bakterienzählmethode bestimmt. Die Zahl der in der Aufschwemmung ursprünglich vorhandenen Bakterien und die Zahl der Leukocyten ist vorher festgestellt worden. Die Differenz zwischen der ursprünglichen Zahl der Bakterien und dem übrig gebliebenen Rest gibt an, wieviel Bakterien phagocytiert sind. Bei Kenntnis der Zahl der Leukocyten läßt sich leicht berechnen, wieviel Bakterien von jedem einzelnen Leukocyten im Durchschnitt gefressen sind. Die Methode hat den Vorteil, daß sehr dichte Bakterienaufschwemmungen benutzt werden können und Unterschiede in der opsonischen Wirkung verschiedener Sera sich auf die Weise wesentlich deutlicher zum Ausdruck bringen als bei der Wrightschen Methodik. Sie ist andrerseits zu zeitraubend, um für klinische Untersuchungen in Betracht zu kommen. Neißer und Guerrini haben in ihren Versuchen meist gleichzeitig das aktive und inaktive Serum, und zwar beide in verschiedenen Verdünnungen geprüft und bekommen so einen sehr genauen Einblick in die bei der Immunisierung vor sich gehenden Änderungen der opsonischen Kraft.

Neufelds Technik. (Einzelheiten bei Neufeld: Opsonine und Bakteriotropine. Handbuch von Kolle-Wassermann.) Als Leukocyten benutzt Neufeld die durch Aleuronatinjektion angesammelten Peritonealleukocyten des Meerschweinchens. 5 ccm sterile Aleuronatbouillon werden intraperitoneal injiziert, die Tiere am folgenden Tage getötet. Die eröffnete Bauchhöhle wird mehrmals mit physiologischer Kochsalzlösung ausgespült. Die von gröberen Flocken durch Absetzen befreite leukocytenhaltige Flüssigkeit wird zentrifugiert, der Bodensatz mit Kochsalzlösung gewaschen. In einem ungefärbten Ausstrichpräparat des Bodensatzes müssen die Leukocyten zahlreiche fadenförmige Ausläufer zeigen, nur dann ist eine gute Phagocytose zu erwarten. Der Bodensatz wird in etwas Kochsalzlösung aufgeschwemmt, die Emulsion soll etwa die gleiche Opalescenz wie eine $^1/_3$ proz. Lecithinemulsion zeigen. Die Bakterienaufschwemmung soll recht dick sein. Mehrere gut ge-

wachsene etwa 24 stündige Agarkulturen werden mit einer Mischung von gleichen Teilen Bouillon und Kochsalzlösung abgeschwemmt, auf jedes Agarröhrchen kommt 1 ccm Bouillon-Kochsalzlösung. Die zu prüfenden Sera werden, wenn sie frisch sind, zunächst durch $^1/_2$ stündiges Erhitzen auf 60° inaktiviert, bei älterem Serum ist dies nicht nötig. Es werden nun Serumverdünnungen im Verhältnis 1: 10 und 1: 100 hergestellt und von jeder dieser Grundverdünnungen je 0,1, 0,05 und 0,02 mit der Pipette abgemessen und in kleine Reagenzgläser eingefüllt. Die Röhrchen enthalten also folgende Serummengen: 0,01 — 0,005 — 0,002 — 0,001 — 0,0005 — 0,0002. Jedem Röhrchen werden ein Tropfen Bakterienaufschwemmung, 2 Tropfen Leukocytenaufschwemmung zugefügt. Eine Kontrollprobe enthält nur Bakterien und Leukocyten ohne Serum. Nach $1^1/_2$ stündiger Bebrütung werden mit der Platinöse dünne Ausstriche des Bodensatzes angefertigt; die Ausstriche werden mit Alkoholäther fixiert und mit Methylenblau oder einer alten Mansonlösung gefärbt. Die mikroskopische Untersuchung der Ausstriche stellt fest, bis zu welcher Verdünnung herab die Serumphagocytose deutlich stärker ist als die Phagocytose im Kontrollröhrchen. Eine Auszählung findet nicht statt. Diese Methode ist für die quantitative Bestimmung der thermostabilen phagocytosebefördernden Antikörper allgemein üblich geworden.

Fehlergröße der Wrightschen Methodik.

Die Bewertung aller Resultate der opsonischen Methodik hängt ab von der Größe ihrer Fehler. Hier stehen sich die Ansichten der verschiedenen Untersucher schroff gegenüber. Während nach den Angaben Wrights und seiner Schüler die Fehler der Methodik bei sorgfältiger Ausführung und hinreichender Übung nur gering sind und 5 Proz. i. A. nicht überschreiten, betrachten andere Untersucher sie als so groß, daß allein dadurch ihre diagnostische Verwertbarkeit vereitelt wird.

Drei Voraussetzungen müssen erfüllt sein, wenn die Methode diagnostisch brauchbar sein soll.

1. Es muß möglich sein, die Stärke der Phagocytose, bei Wrights Technik also die Freßzahl, für ein bestimmtes Serum, eine bestimmte Bakterien- und Leukocytenaufschwemmung, genügend genau zu bestimmen.

2. Verschiedene normale Sera müssen annähernd die gleiche phagocytäre Kraft entfalten.

3. Sera von Infektionskranken dürfen Abweichungen ihres Opsoningehaltes von der Norm nur gegenüber dem speziellen Krankheitserreger zeigen, sollen also in spezifischer Weise verändert sein. Sera von Patienten, die nicht an Infektionskrankheiten leiden, sollen i. A. normalen Opsoningehalt aufweisen.

Jede dieser Voraussetzungen schließt Fehlermöglichkeiten in sich, die im folgenden analysiert werden sollen. Viele Untersucher haben sich mit der Fehlergröße der Methodik, besonders mit der zahlenmäßigen Festlegung des Fehlers der Freßzahl beschäftigt. Da die Methode zweifel-

los sehr subtil ist, in den Händen verschiedener Untersucher sehr verschiedene Resultate gibt, so ist die Bemerkung der Wrightschen Schule (Fleming) sicher richtig, daß diese Untersuchungen i. A. nicht den absoluten Fehler der Methodik angeben, sondern den Fehler der Methodik in den Händen des jeweiligen Untersuchers. Die Vergleichung der verschiedenen Resultate ist auch dadurch schwierig, daß die Berechnung der Fehler in sehr verschiedener Weise erfolgt, und daß die Zahl der durchgezählten Leukocyten bei den einzelnen Untersuchungen verschieden ist. Die exakteste Methode ist die Fehlerberechnung nach den Gesetzen der Wahrscheinlichkeitsrechnung; den so berechneten Fehlern wird allerdings nur dann eine größere Bedeutung zukommen, wenn die Berechnung sich auf ein großes Zahlenmaterial stützt. Vielfache Untersuchungen sind in der Weise angestellt, daß der durchschnittliche Abstand je zweier Doppelbestimmungen angegeben wird. Die häufig geübte Angabe des maximalen Abstandes solcher Doppelbestimmungen führt leicht irre. Bei einer größeren Reihe von Doppeluntersuchungen finden sich stets kleinere und größere Differenzen. Es hängt von der Zahl der Untersuchungen und vom Zufall ab, ob in einer bestimmten Versuchsreihe die Maximaldifferenzen sehr groß oder relativ klein sind.

Die Fehlergröße ist ferner oft in der Weise bestimmt worden, daß der gleiche Versuch mehrmals etwa 10 mal hintereinander angesetzt, der Durchschnitt als wahrer Wert angesehen und die durchschnittliche Abweichung von dem wahren Wert berechnet wurde. Gegen viele Untersuchungen ist der Einwand zu erheben, daß ihnen nicht genügend Zahlenmaterial zugrunde liegt. Und in manchen günstig ausfallenden Untersuchungen hat man den Eindruck, daß die Untersuchungen in dem Augenblick abgebrochen wurden, wo gerade einige gut übereinstimmende Versuchsreihen gewonnen waren.

Die Untersuchungen sind an recht verschiedenen Bakterienarten durchgeführt worden. Man kann nicht ohne weiteres die mit einer bestimmten Bakterienart gewonnenen Resultate verallgemeinern. Das größte klinische Interesse haben die Untersuchungen bei Tuberkulose; die folgenden Mitteilungen beziehen sich daher meist auf die Phagocytose von Tuberkelbacillen.

Die durchschnittliche Differenz bei Doppelbestimmungen der Freßzahl beträgt nach White 8 Proz. (Tbc.), Rolly, Böhme etwa 10, Glynn und Cox 15 bis 17 Proz.; die durchschnittliche Abweichung vom Mittelwerte nach Manwaring und Ruh ca. 4,3 Proz., nach Busse 7 Proz., nach Böhme 7 bis 10 Proz., nach Wulff ca. 10 Proz. Die Schule Wrights (Fleming) schätzt den Fehler bei der Bestimmung der phagocytären Zahl gegenüber Tuberkelbacillen gering. Der durchschnittliche Abstand bei Doppeluntersuchung eines normalen Serums beträgt nach Fleming 7 Proz. Aus Flemings Tabelle geht aber hervor, daß dieser Abstand wesentlich größer wird, sobald es sich um die Untersuchung eines pathologischen Serums handelt, dessen Werte außerhalb der normalen Grenzen fallen. Der durchschnittliche Abstand zweier derartiger Doppelbestimmungen Flemings beträgt nach meiner Berechnung etwa 13 Proz. Der Fehler erscheint hier also doppelt so groß. Fleming berechnet, daß die Differenz einer Doppelbestimmung bei Tuberkulose nur zweimal unter 50 Fällen den Wert von 20 Proz. überschreite. Stellt man aber die pathologischen Werte zusammen, also die Werte außerhalb 0,8 und 1,2, die diagnostisch

die größere Bedeutung haben, so findet man hier unter 10 Doppelbestimmungen zweimal Abweichungen von mehr als 20 Proz., also in 20 Proz. der Fälle. Die Gegner Wrights beziehen die gute Übereinstimmung der Resultate der Wrightschen Schule auf die unbewußte Neigung des Zählers zum Ausgleichen. Es spricht zugunsten dieser Ansicht, daß die Übereinstimmung in den Fällen weit geringer ist, wo das Resultat außerhalb des normalen Rahmens fällt.

Wenn der durchschnittliche Abstand zweier Doppelbestimmungen danach wohl mindestens 7 bis 13 Proz. beträgt, so werden die maximalen Differenzen natürlich ganz erheblich größer sein können.

Der Fehler in der Freßzahlbestimmung scheint größtenteils durch die Ungleichmäßigkeit der Phagocytose, nicht etwa durch Fehler bei der Abmessung, Mischung, Bebrütung bedingt zu sein. Die Untersuchungen von Rolly, Böhme, Strubell, Felber und Wulff über die Ursache des Fehlers sprechen für diese Annahme.

Die bisher mitgeteilten Untersuchungen lassen eine Verwertbarkeit der Freßzahlbestimmungen möglich erscheinen, vorausgesetzt, daß die beiden andern Voraussetzungen erfüllt sind. Dort sind aber die Untersuchungsergebnisse noch wesentlich widersprechender. Setzt man die Freßzahl eines bestimmten normalen Serums = 1, so müßten die Freßzahlen anderer normaler Sera nicht zu weit davon entfernt liegen,

Strubell und Felber fanden die meisten Werte zwischen den Grenzen 0,9 und 1,1 (Tbc.), Fornet und Porter 0,8 bis 1,3, Saathof 0,6 bis 1,4, Böhme 0,7 bis 1,3 usw. Weitere Angaben siehe im klinischen Teil. Hier scheinen erhebliche Verschiedenheiten gegenüber verschiedenen Bakterienarten vorzuliegen. Die Indexwerte normaler Sera scheinen gegenüber Staphylokokken und Bact. coli (Wulff) erheblich stärker zu differieren als gegenüber Tuberkelbacillen. Die folgenden Daten beziehen sich auf die Indices gegenüber Tuberkelbacillen.

Die Wrightsche Schule hat in den auf ein großes Zahlenmaterial gestützten Arbeiten von Fleming und Noon zur Frage der Übereinstimmung normaler Sera Stellung genommen. Noon und Fleming legen ihrer Berechnung 763 Doppelbestimmungen des Index gegenüber Tuberkelbacillen bei je zwei normalen Personen zugrunde. Der Abstand der beiden Werte überschreitet nur in 5 Proz. aller Untersuchungen die Größe von 20 Proz. Die Wrightsche Schule sieht daher bereits Werte außerhalb der Grenzen 0,9 und 1,1 als verdächtig an. Strubell und Felber kommen fast genau zu den gleichen Resultaten. Noon und Fleming berechnen aus ihren Zahlen einen mittleren Fehler der Indexbestimmung von $\pm$ 7 Proz. Die mehr als doppelt so großen Abweichungen Reyns und Kjer Petersens beziehen die englischen Autoren auf mangelhafte Beherrschung der Technik. Ähnliche große Abweichungen untereinander wie Kjer Petersen sie für Tuberkelbacillen gefunden hat, findet Wulff in ausgedehnten Untersuchungen für Kolibacillen.

Es ist schwer, aus den sich so widersprechenden Resultaten ein klares Bild zu gewinnen. Wir hatten oben bereits erwähnt, daß die unbewußte Neigung des Zählers, gleiche Resultate zu bekommen, die Resultate in dieser Weise beeinflussen kann, und aus den Zahlen des Wrightschen Laboratoriums selbst geschlossen, daß solche Einflüsse tatsächlich sich geltend machen. Wenn wir auch annehmen dürfen, daß das Laboratorium Wrights die schwierige Technik besser beherrscht als die meisten anderen Untersucher, so glaube ich doch, daß die zahlenmäßigen Angaben der Schule Wrights aus obigem Grunde die Fehler zu klein erscheinen lassen. Dafür sprechen auch die ausgedehnten mathematischen Berechnungen von Greenwood und White über die Fehlergrößen, die die Autoren

aus den experimentellen Daten des bekannten opsonischen Laboratoriums im London Hospital gewonnen haben. Sie sehen in der Verschiedenheit der Freßfähigkeit der Leukocyten das Haupthindernis einer exakten Bestimmung. Man dürfe bei Zählung von 100 Leukocyten keinesfalls die normalen Grenzen enger als 0,8 bis 1,2 ansehen. Die Wahrscheinlichkeit, daß der Indexwert eines normalen Serums innerhalb dieser Grenzen falle, betrage 4,6:1. Es ist also durchaus mit der Möglichkeit zu rechnen, daß normale Sera auch Werte außerhalb dieser Grenzen geben.

Man darf und muß m. E. aus diesen Untersuchungen folgern, daß die Fehler der Methode erheblich größer sind, als ihre Anhänger es glauben. Die Untersuchungen sprechen weiter dafür, daß auch in den Händen des geübten Untersuchers die Methode fehlerhaft ist, daß nur große Ausschläge oder wiederholt bestätigte Resultate diagnostisch verwertet werden können.

Die dritte Voraussetzung für die Anwendbarkeit der Methode ist die Spezifität der Ausschläge pathologischer Sera, die Annahme, daß die Sera von Infektionskranken nur gegenüber dem spezifischen Erreger Abweichungen von der Norm zeigen. Nach den Angaben der Wrightschen Schule sind die Indexänderungen bei Infektionskrankheiten spezifisch; umfassende Untersuchungen hierüber sind aber nicht veröffentlicht. Es besteht oft die Neigung, einen Patienten, der gegenüber einem bestimmten Bakterium einen abnormen Index aufweist, als infiziert mit diesem Bakterium zu betrachten, statt gerade solche Fälle zur Prüfung der Brauchbarkeit der Methode zu benutzen. Die Autoren, die nach dieser Richtung hin ausgedehntere Untersuchungen gemacht haben, sind zum Teil zu dem Resultat gekommen, daß bei Infektionskrankheiten der Opsoningehalt oft gegen verschiedene Bakterienarten verändert ist, die Schwankungen also unspezifisch sind (Rolly, de Marchis, Potter und Krumwiede, Poggenpohl u. a.). Auch nicht infektiöse Krankheiten können Schwankungen des Opsoningehaltes hervorrufen, z. B. Diabetes, Myxödem.

Es ist nicht zu bezweifeln, daß bei den Infektionskrankheiten spezifische Schwankungen vorkommen und in gesetzmäßiger Weise ablaufen, wie im klinischen Teil näher ausgeführt wird. Die Brauchbarkeit der Methode erleidet aber erhebliche Einschränkung, wenn unspezifische Schwankungen als nicht seltenes Ereignis bei Infektionskrankheiten festgestellt sind.

Eigenschaften und Bau der Opsonine.

Physikalische Eigenschaften.

Bereits in den ersten Arbeiten stellt Wright die Labilität der Opsonine fest. 10 Minuten langes Erhitzen des normalen Serums auf 56 bis 60° zerstört seine opsonische Wirkung fast völlig. Es sei gleich hier bemerkt, daß in den 10 Minuten oder länger auf 60° erhitzten Sera doch noch fast immer eine stärkere Phagocytose zustande kommt als in physiologischer Kochsalzlösung, daß also ein kleiner Rest der opsonischen Wirkung sich als stabil gegenüber der Erhitzung erweist. Wir kommen später hierauf noch eingehender zurück.

Die opsonische Kraft des frischen aktiven Serums nimmt bei der Aufbewahrung ab. Die Schnelligkeit der Zerstörung ist von der Temperatur und dem Luftzutritt abhängig. Im Brutschrank bei 37° büßt offen in sehr kleinen Gefäßen stehendes Serum schon in einigen Stunden einen erheblichen Teil seiner Wirksamkeit ein (Böhme). Bei Zimmertemperatur, noch besser im Eisschrank und unter Luftabschluß hält es sich länger. Nach Fleming behält normales Serum, das in kleinen Capillaren eingeschmolzen im Zimmer aufbewahrt wird, seine Wirksamkeit etwa 7 Tage und wird dann erst allmählich schwächer. Patientensera sollen sich anders verhalten (Fleming, Much und Zeißler); sie geben häufig schon nach 24 Stunden einen anderen Wert als zu Anfang. Much und Zeißler haben darauf eine besondere diagnostische Methode basiert.

Eintrocknung bei niederer Temperatur schädigt die opsonische Wirkung des Serums nicht. Bei Auflösung im Wasser gewinnt das Serum seine ursprüngliche Wirksamkeit wieder. Das Trockenserum ist sogar sehr viel widerstandsfähiger als das natürliche Serum. Es verträgt Temperaturen bis 120° (Noguchi, Milhit), ohne daß die opsonische Wirkung geschädigt wird, und hält sich auch bei längerer Aufbewahrung. Es entspricht in dieser Beziehung also ganz den Fermenten und dem Komplement.

Es ist anzunehmen, daß die Wirkung der Opsonine an hochmolekulare Substanzen gebunden ist. Die Opsonine passieren bei der Filtration unter Druck eine Kollodiummembrane nicht, ebensowenig wie die Komplemente (Mutermilch), während Amboceptoren und Immunopsonine hindurchgehen. Die Opsonine des normalen Serums fallen nach Milhit mit der Globulinfraktion des Serums aus; der thermostabile Anteil, die opsonischen Immunkörper, werden nach Weaver und Tunnicliff mit den Pseudoglobulinen gefällt.

In seinen physikalischen Eigenschaften stimmt das Opsonin des normalen Serums also weitgehend mit dem Komplement überein. Wir werden sehen, daß dies auch in anderer Beziehung der Fall ist.

Absorption der Opsonine.

Feine corpusculäre Elemente absorbieren das Komplement und ebenso das Opsonin. Simon, Lamar und Bipham zeigten, daß das Serum durch den Kontakt mit Filtrierpapierfaser, koaguliertem Eiweiß Tierkohle, Karmin, Platinmoor, Diatomeenerde, präcipiertem Kalk seiner opsonischen Eigenschaften ganz oder zum Teil beraubt wird. Bächer, Kämmerer bestätigten diese Versuche. Auch Bakterien absorbieren das Opsonin. Bulloch und Western, die zuerst die Absorption des Opsonins durch Bakterien beobachteten, schlossen aus ihren Versuchen, daß diese Absorption spezifisch sei. Behandlung des Serums mit einer Aufschwemmung von Staphylokokken vermindere nur den Opsoningehalt des Serums gegenüber dieser Bakterienart. Der B. pyocyaneus werde dagegen unter Einwirkung des absorbierten Serums ebensogut gefressen wie unter der von normalem Serum. Die Autoren schlossen aus ihren

Versuchen, daß das Opsonin keine einheitliche Substanz sei, sondern daß das Serum verschiedene Opsonine für die einzelnen Bakterienarten enthalte. Eine bestimmte Bakterienart absorbiere nur das entsprechende Opsonin, lasse die andern unbeeinflußt.

Die Mehrzahl der Nachuntersucher konnte die Versuche von Bulloch und Western nicht bestätigen. Muir und Martin, Neufeld und Hüne, Axamit und Tsuda, Klien, Bächer, Russel, Hata u. a. fanden, daß Absorption von normalem Serum mit einer bestimmten Bakterienart die opsonische Wirkung des Serums nicht nur gegenüber dieser Art, sondern gegen alle Bakterien herabsetze.

Russel wiederholt den Bulloch-Westernschen Absorptionsversuch in der gleichen Anordnung. Die Absorption war völlig unspezifisch. Russel nimmt an, daß im Versuch von Bulloch und Western die Spezifität dadurch vorgetäuscht wurde, daß der Pyocyaneusstamm starke Spontanphagocytose aufwies, wie es beim Pyocyaneus häufiger der Fall sei. In dem Falle wird die Opsoninverminderung des Serums durch Absorption leicht ohne Einfluß auf den Grad der Phagocytose sein.

Eine gewisse Andeutung der Spezifität findet sich allerdings mitunter in den Absorptionsversuchen. Besonders die schönen Versuche von Muir und Martin zeigen, daß die opsonische Kraft des Serums gegenüber dem zur Absorption benutzten Bakterium wesentlich stärker herabgesetzt ist als gegenüber anderen.

Auch in den Absorptionsversuchen Rosenows, Hektoens, Chyosas findet sich eine solche Spezifität der Absorption mehr oder weniger deutlich ausgesprochen.

Der verschiedene Ausfall der Absorptionsversuche hängt — wie besonders Muir und Martin betonen — zum Teil von der Dicke der zur Absorption verwandten Bakterienaufschwemmung ab. Dicke Bakterienaufschwemmungen setzen die opsonische Wirkung gegenüber allen Bakterienarten stark herab. Genauere Versuche zeigen allerdings auch hier, daß die Herabsetzung gegenüber der homologen Bakterienart am stärksten ist. Bei Verwendung dünnerer Aufschwemmungen kann es sich wohl ereignen, daß die Herabsetzung stark nur gegenüber der homologen Bakterienart ist, gegenüber anderen wesentlich schwächer. Auch die während der Absorption bestehende Temperatur ist von Einfluß. Absorption des Serums bei 0° kann annähernd spezifisch erfolgen, während sie bei Zimmertemperatur unspezifisch ist. Diese Verhältnisse erklären sich aus der Amboceptorkomplementnatur des Opsonins. Eine bestimmte Bakterienart absorbiert mit dem Serum zunächst die für sie spezifischen Amboceptoren und erst durch deren Vermittlung das Komplement. Ist letzteres z. B. durch eine dichte Bakterienaufschwemmung oder lange Einwirkungsdauer völlig absorbiert, so ist das restierende Serum auch anderen Bakterienarten gegenüber unwirksam. Ist das Komplement dagegen nur zum Teil absorbiert, so können andere Bakterien noch beeinflußt werden, da in dem Serum die Immunkörper für diese völlig erhalten sind.

Eine Bindung des Komplementes wird regelmäßig beobachtet, wenn man ein Antigen zusammen mit dem spezifischen Antikörper auf ein

komplementhaltiges Serum einwirken läßt, also wenn Typhusbacillen und Typhusimmunserum oder Erythrocyten und spezifisches hämolytisches Serum oder Eiweiß und Antieiweißserum oder Extrakte syphilitischer Organe und syphilitisches Serum aufeinander einwirken. Diese bei Bakterien zuerst von Bordet und Gengou beobachtete Erscheinung läßt sich bekanntlich zu diagnostischen Zwecken in der Bakteriologie benutzen; Neißer und Sachs haben sie für den forensischen Nachweis menschlichen Blutserums verwertet, Wassermann hat darauf seine serologische Methode der Syphilisdiagnose basiert. Die Untersuchungen von Muir und Martin, Levaditi, Koeßler, Dean, Neufeld und Hüne, Sleeswyjk, Kentzler zeigten, daß die zur Komplementbindung führenden Kombinationen regelmäßig auch das Opsonin binden. Die Abschwächung der opsonischen Wirkung durch das Antigen-Antikörpergemisch geht dabei gerade soweit, wie durch die Erhitzung des Serums auf 56° (Dean). Es wird also nicht die Gesamtheit der phagocytosebefördernden Substanz auf diese Weise gebunden, sondern ein kleiner Rest bleibt noch übrig.

Beziehung zwischen Komplement- und Opsoninmenge im lebenden Organismus.

Auch im lebenden Tiere läßt sich die Menge des Komplementes experimentell variieren. Das Opsonin weist in diesen Fällen die gleichen Schwankungen auf. Hartoch und Willim zeigten, daß im Endstadium der Trypanosomeninfektion, wo das Blut mit Trypanosomen überschwemmt ist, der Komplement- und gleichzeitig der Opsoningehalt des Serums wesentlich vermindert sind. Bekannt ist ferner der Komplementabsturz im anaphylaktischen Chok, der auf eine Bindung des Komplements durch die Kombination Antigen-Antikörper zu beziehen ist. Scott wies nach, daß in gleicher Weise das Opsonin im anaphylaktischen Anfall absinkt. Nadejde bestritt zwar diese Beobachtung, Bächer und Wakuschima bestätigten aber voll Scotts Versuchsresultate und zeigten ferner, daß auch bei der Peptonininjektion, die einen dem anaphylaktischen Chok ähnlichen Symptomenkomplex hervorruft, Komplement und Opsonine in gleicher Weise absinken.

Trennung des Opsonins in Mittel- und Endstück.

Die Analogien im Verhalten von Komplement und Opsonin lassen sich noch weiter verfolgen. Brand und Ferrata zeigten, daß das Komplement bei der Dialyse seine Wirksamkeit verliert. Auch die bei der Dialyse entstehenden Serumfraktionen — der Globulinniederschlag und die Albuminlösung — sind jede für sich wirkungslos. Die Vereinigung beider Fraktionen weist dagegen wieder die typische Komplementwirkung auf. Dieses Phänomen ist bisher als eine Trennung des Komplements in zwei Komponenten, „Mittel- und Endstück“, aufgefaßt worden. Versuche von Noguchi machen allerdings eine andere Deutung wahrscheinlich. Das Komplement verbleibt in der Albuminfraktion, verliert aber vor-

übergehend seine Wirkung durch Änderungen der Reaktion, die durch die Dialyse veranlaßt werden.

Wie auch die Deutung des Vorganges ist, das Opsonin zeigt jedenfalls bei der Dialyse ein ganz ähnliches Verhalten. Die bei der Dialyse entstehenden Fraktionen sind jede für sich wirkungslos, nach ihrer Vereinigung stellt die opsonische Wirkung sich großenteils wieder her (Hata).

Auch durch Verdünnung mit destilliertem Wasser läßt sich die Komplementwirkung aufheben (Sachs und Teruuchi). Es spielen sich hier wohl ähnliche Vorgänge wie bei der Dialyse ab. Browning zeigte, daß die opsonische Wirkung des Serums durch destilliertes Wasser in gleicher Weise beeinflußt wird. Das Komplement wird ferner unwirksam durch Verdünnung mit isotonischer Rohrzuckerlösung, auch die opsonische Wirkung schwindet hierbei.

Fornet und Porter behaupten, daß bei der Dialyse von Serum gegen isotonische Kochsalzlösung das Opsonin sich verringert, während das bakteriologische Komplement erhalten bleibt. Sie schließen daraus auf eine Verschiedenheit von Komplement und Opsonin. Pribram hat die Versuche nachgeprüft und ist zum entgegengesetzten Resultat gekommen: auch hier nehmen Opsonin und Komplement ganz in der gleichen Weise ab. Also auch dieser Einwand gegen die engen Beziehungen zwischen Komplement und Opsonin hat sich nicht aufrecht erhalten lassen.

Friedberger hatte früher gezeigt, daß die typische Wirkung des Komplementes durch Anwesenheit eines präcipitierenden Serums beschleunigt werden kann. Friedberger und Hartoch wiesen nach, daß für die opsonische Wirkung des Serums das gleiche gilt.

Amboceptorkomplementartiger Bau der Opsonine.

Um den Wirkungsmechanismus der Opsonine verständlich zu machen, sei auf den Bau der hämolytischen und bakteriolytischen Sera hingewiesen, der durch die Untersuchungen Bordets, Ehrlichs und ihrer Schüler festgestellt worden ist. Ein durch Vorbehandlung mit einer bestimmten Erythrocytenart hergestelltes hämolytisches Serum wird durch Erhitzen auf 56⁰ unwirksam, „inaktiviert". Das inaktivierte Serum erhält aber seine frühere Wirksamkeit zurück, wird „reaktiviert", wenn ihm ein wenig frisches aktives Serum eines normalen, also nicht vorbehandelten Tieres zugesetzt wird, das für sich allein — wenigstens in der angewandten geringen Menge — ebenfalls unwirksam ist. Die hämolytische Wirkung eines Immunserums kommt danach zustande durch das Zusammenwirken zweier für sich allein unwirksamer Bestandteile: des im Immunserum vorhandenen hitzebeständigen, thermostabilen Immunkörpers (Amboceptors) und des in jedem — Immun- wie Normalserum enthaltenen thermolabilen Komplementes. Auch die baktericide oder hämolytische Wirkung des Serums eines normalen Tieres beruht i. A. auf dem Zusammenwirken von Amboceptor und Komplement. Das Komplement wirkt nicht direkt auf die Bakterien oder Erythrocyten ein, sondern erst durch Vermittlung einer Zwischensubstanz, des Amboceptors. Die Wirkungsweise von Ambo-

ceptor und Komplement läßt sich am leichtesten am Immunserum zeigen. Bei normalen Seris ist der Reaktivierungsversuch schwieriger durchzuführen, der Gehalt des normalen Serums an Amboceptoren ist oft nicht groß genug, um bereits durch kleine Komplementmengen zu einer genügenden Wirksamkeit gebracht zu werden.

Der Reaktivierungsversuch ist vielfach auf das opsonische Gebiet übertragen worden, indem man erhitztes Serum und eine kleine Menge unerhitzten normalen Serums miteinander mischte und diese Mischung im opsonischen Versuch prüfte. Wenn der Bau der Opsonine dem der Bakteriolysine entsprach, so konnte man zunächst annehmen, daß dieses Gemisch eine wesentlich stärkere opsonische Wirkung äußern würde als jede Komponente für sich allein. Die Resultate der verschiedenen Autoren sind widersprechend.

Löhlein, Fornet und Porter, Hata, gelang eine opsonische Reaktivierung inaktivierten normalen Serums durch Zusatz kleiner Mengen frischen Serums nicht; Eggers, Caulfield hatten nur in einem geringen Bruchteil ihrer Versuche positive Erfolge. Muir und Martin, Keith, Dean, Cowie und Chopin, Böhme, Ohkubo, Reiter beobachteten die Reaktivierbarkeit normaler Sera als Regel gegenüber den verschiedensten Bakterien.

Daß die Versuche so ungleichmäßige Resultate hatten, darf kein Wunder nehmen. Schon die Reaktivierung normaler bakteriolytischer oder hämolytischer Sera läßt sich, wie erwähnt, nicht immer leicht demonstrieren. In den opsonischen Versuchen kommt eine neue Schwierigkeit hinzu. Durch die Inaktivierung geht, wie erwähnt, das Serum seiner phagocytosebefördernden Eigenschaften nicht völlig verlustig, wie dies bei den lytischen Sera in bezug auf ihre lytische Fähigkeit der Fall ist. Ferner hat meist auch verdünntes aktives Serum für sich allein eine noch erhebliche opsonische Wirkung; keine der beiden Komponenten ist also für sich allein unwirksam. Wenn das Gemisch von inaktivem und verdünntem aktiven Serum nun auch eine etwas größere Wirkung gibt als jede der beiden Komponenten für sich allein, so wird man zunächst noch an eine einfache Addition der beiden Wirkungen denken können. Aber mitunter bleibt anscheinend überhaupt jede Steigerung aus. Rosenthal, Bürgers und Meisner, Pribram haben in sorgfältigen Versuchen gezeigt, daß der positive Ausfall der Reaktivierungsversuche wesentlich von den Mengenverhältnissen der beiden Komponenten abhängt. Wenn bei andern Mengenverhältnissen eine Reaktivierung nicht deutlich wird, so hat man vielleicht mit Fornet und Porter, Pribram an hemmende Einflüsse zu denken.

Leichter als mit normalen Sera läßt sich die opsonische Reaktivierbarkeit häufig mit Immunsera zeigen.

Levaditi und Inman, Böhme, Davis wiesen ausgesprochene Reaktivierbarkeit bei Patienten-Immunserum in Fällen von Typhus oder Koliinfektion nach. Caulfield, Reiter fanden die Sera tuberkulöser Patienten gut reaktivierbar; Ledingham hatte die gleichen Resultate bei der Phagocytose von Melanin unter Einwirkung eines Anti-Melaninserums. Ohkubo demonstrierte die Reaktivierbarkeit des Antidiphtherieserums durch Zusatz frischen Serums. Allerdings auch in diesen Fällen handelt es sich meist nur um eine wesentliche Verstärkung eines

inaktivierten Immunserums durch Zusatz eines aktiven Serums, während im bakteriolytischen und hämolytischen Reaktivierungsversuch ein an sich unwirksames inaktives Serum durch Komplementzusatz eine starke Wirkung entfaltet.

Eine Schwierigkeit der Reaktivierungsversuche liegt darin, daß das als opsonisches Komplement gebrauchte aktive Serum stets auch Immunkörper enthält, wenn auch in geringer Menge, daher immer bereits für sich allein eine gewisse Wirkung entfaltet. Einwandfreie Resultate sind zu erwarten, wenn es gelingt, das aktive Serum vor dem Versuch von den Amboceptoren völlig zu befreien, so daß es nur Komplement enthält. Die Möglichkeit einer solchen Trennung bietet der sog. Kälteabsorptionsversuch. Ehrlich und Morgenroth hatten gezeigt, daß Erythrocyten aus einem aktiven Serum bei 0° nur den Amboceptor absorbieren, während das Komplement bei dieser Temperatur ungebunden bleibt. Chopin und Cowie, Meyer, Browning, Hata übertrugen diese Versuchsanordnung auf opsonische Fragen. Es gelang ihnen so tatsächlich, dem aktiven Serum durch Vorbehandlung mit Bakterien bei 0° seine opsonische Wirkung zu nehmen. Mischten sie dieses „Komplementserum" mit dem ebenfalls unwirksamen inaktivierten Normalserum, das Amboceptoren enthielt, so gab das Gemisch eine starke Phagocytose. Bürgers und Meisner bestätigten diese Reaktivierungsversuche mit amboceptorfreiem Komplementserum im allgemeinen; jedoch gelang ihnen der Versuch nicht immer, und auch Browning hatte gelegentlich negative Resultate.

Die Reaktivierungsversuche und besonders die mit amboceptorfreiem Komplementserum sprechen zweifellos dafür, daß die opsonische Wirkung des normalen Serums auf dem Zusammenwirken zweier Komponenten, einer thermostabilen und einer thermolabilen komplementartigen, beruht, und daß letztere ihre Wirkung erst durch Vermittlung der amboceptorartigen thermostabilen Substanz entfaltet; aber es muß zugegeben werden, daß die Verhältnisse hier wohl komplizierter liegen als bei den hämolytischen und bakteriolytischen Sera, wo die Reaktivierung leichter und regelmäßiger gelingt. Vielleicht machen sich gegenüber der opsonischen Wirkung leichter hemmende Einflüsse geltend.

Das bakteriolytische und hämolytische Komplement kann sich an die Bakterien oder Blutkörperchen nur verankern, wenn gleichzeitig Amboceptoren vorhanden sind. Browning hat durch einen eleganten Versuch gezeigt, daß das gleiche auch für die Opsonine gilt. Staphylokokken, die mit einem inaktiven schwachen, für sich allein kaum wirksamen Immunserum vorbehandelt und dann abzentrifugiert und gewaschen waren, wurden mit Komplementserum behandelt. Danach wurden sie nochmals abzentrifugiert und gewaschen und nun mit Leukocyten zusammengebracht, es trat jetzt eine sehr starke Phagocytose ein. Browning kehrte nun den Versuch um. Er behandelte die Kokken zuerst mit dem Komplementserum, wusch sie und setzte nun erst Immunserum zu. Die in dieser Reihenfolge vorbehandelten Kokken wurden nach nochmaligem Waschen nur sehr wenig phagocytiert. Die Komplementwirkung tritt also nur ein, wenn gleichzeitig Amboceptoren vorhanden sind.

In hämolytischen und bakteriolytischen Sera sind die Amboceptoren die Träger der Spezifität. In einem durch Immunisierung mit Choleravibrionen gewonnenen Choleraimmunserum sind die Amboceptoren gegen Choleravibrionen stark vermehrt. Die Amboceptoren gegen andere Bakterienarten sind dagegen nur in derselben Menge vorhanden wie im Normalserum. Im Normalserum existieren nebeneinander verschiedene Amboceptoren für die einzelnen Bakterienarten. Absorption eines normalen inaktivierten Serums mit Staphylokokken entfernt nur den für Staphylokokken spezifischen Amboceptor aus dem Serum, läßt die Amboceptoren für Typhusbacillen z. B. unverändert. Das gleiche läßt sich für die thermostabilen opsonischen Elemente des Normalserums zeigen. Hektoen ließ Staphylokokken auf inaktiviertes Normalserum einwirken, durch Zentrifugierung befreite er das Serum von den Kokken und stellte nun mit diesem absorbierten Serum Reaktivierungsversuche an. Durch Komplementzusatz ließ es sich leicht gegen andere Bakterienarten reaktivieren, gegen Staphylokokken dagegen nicht. Es fehlten eben die spezifischen Amboceptoren, die durch die vorhergehende Absorption entfernt waren. Zu gleichen Resultaten kam mit etwas anderer Versuchsanordnung Hata.

Durch den Immunisierungsprozeß vermehrt sich der thermostabile Anteil des Opsonins wie die Reaktivierungsversuche von Immunsera erweisen. Durch Erhitzen wird die starke Wirksamkeit der frischen Immunsera wesentlich herabgesetzt. Zusatz von etwas frischem normalen Serum, also von opsonischem Komplement, stellt die ursprüngliche Wirksamkeit wieder her. Also auch hier sind die Amboceptoren die Träger der Spezifität.

Normal- und Immunopsonine.

Wir haben bisher bei den Opsoninen des normalen und des Immunserums im wesentlichen den gleichen Bau gefunden. In beiden Fällen haben wir einen thermostabilen und einen thermolabilen Anteil zu unterscheiden. Der thermostabile ist der Träger der Spezifität und verbindet sich direkt mit den Bakterien, während der thermolabile erst durch Vermittlung des ersteren wirkt. Bemerkenswert ist, daß stärkere Immunsera meist noch nach dem Erhitzen eine erhebliche opsonische Wirkung entfalten, während normale Sera nach der ursprünglichen Annahme durch Erhitzen völlig unwirksam werden. Damit schien ein prinzipieller Gegensatz gegeben, man bezeichnete danach die Opsonine der normalen Sera als thermolabil, die der Immunsera als thermostabil oder doch partiell thermostabil. Aber es ist bereits erwähnt, daß auch normale Sera nach der Erhitzung auf 56° meist noch einen deutlich erkennbaren Rest ihrer opsonischen Wirkung enthalten (Dean, Harrison, Klien, Simonds, Neufeld und Hüne, Sleeswyjk, Fornet und Porter, Hektoen).

Dean hat gezeigt, daß der Nachweis thermostabiler opsonischer Elemente im normalen Serum besonders gut gelingt, wenn man das inaktivierte Serum längere Zeit auf die Bakterien einwirken läßt, dann abzentrifugiert und nun die vorbehandelten Bakterien mit Leukocyten zusammenbringt. Böhme konnte dieses Resultat bei Untersuchungen über die Wirkung inaktivierter menschlicher Normalsera auf Tuberkelbacillen bestätigen.

Sowohl das Normalserum wie das Immunserum zeigen also bei Erhitzen auf 56° nur eine Abschwächung, keine völlige Aufhebung ihrer Wirkung. Die Immunsera entfalten meist in aktivem Zustande eine größere Wirksamkeit als die normalen Sera und behalten dementsprechend auch nach der Erhitzung meist eine stärkere Wirksamkeit. Die einfachste Annahme wäre wohl die, daß die opsonischen Amboceptoren des inaktivierten Normal- oder Immunserums für sich allein eine gewisse opsonische Wirkung entfalten, die durch den Zutritt von Komplement nur verstärkt wird (Muir und Martin, Dean, Levaditi und Inman, Sleeswyjk (bei Bordet), Baumgarten, Bezzola). Die opsonischen Amboceptoren sind im Normalserum quantitativ nur sehr gering vertreten, üben daher ohne die verstärkende Wirkung des Komplementes nur eine sehr geringe Wirkung aus. Durch die Immunisierung vermehren sie sich, bei hochwertigem Serum in dem Maße, daß auch das inaktive Serum selbst in starker Verdünnung allein ausgesprochen opsonisch wirkt. Aber auch in diesem Falle läßt sich durch geeignete Versuchsanordnung die verstärkende Wirkung des Komplementes nachweisen.

Gegenüber dieser Ansicht von der prinzipiellen Gleichartigkeit der phagocytosebefördernden Substanzen des Normal- und Immunserums ist von anderer Seite der Standpunkt vertreten worden, daß es sich hier um ganz differente Substanzen und differente Wirkungen handelt. Besonders Neufeld vertritt diese dualistische Anschauung. Wie bereits früher erwähnt, führte Neufeld seine Untersuchungen mit hochwertigen Immunsera aus, die er in starker Verdünnung untersuchte. Bei dieser Versuchsanordnung war ein Unterschied zwischen der Wirkung des aktiven oder vorher inaktivierten Serums nicht festzustellen. Neufeld sah daher die phagocytosebefördernden Substanzen des Immunserums als thermostabil an und gab ihnen einen besonderen Namen, den der „Bakteriotropine“, um sie von den Opsoninen des Normalserums zu unterscheiden, die er auf eine Amboceptor-Komplementwirkung bezog. Es widerspricht nun durchaus nicht den früher mitgeteilten Untersuchungen, daß stark verdünnte Immunsera durch die Inaktivierung keine erkennbare Einbuße ihrer Wirkung erleiden. Ihr Komplementgehalt ist bei den starken Verdünnungen zu gering, um eine Verstärkung der an sich sehr starken Amboceptorwirkung zu bedingen.

Allerdings konnten Neufeld und Haendel auch durch Zusatz größerer Komplementmengen in Form von frischem normalen Serum zum verdünnten Immunserum keine Steigerung der Phagocytose beobachten. Demgegenüber haben aber andere Untersucher (Levaditi und Inman, Sleeswyjk, Browning, Böhme, Weaver und Tunnicliff, besonders aber Bürgers und Meisner) die Verstärkbarkeit der Immunsera durch Komplementzusatz als regelmäßige Erscheinung nachgewiesen. Die Neufeldsche Methodik ist für derartige Versuche anscheinend weniger geeignet, da sie nur auf einer approximativen Schätzung der Phagocytose, nicht auf einer Zählung basiert. Allerdings bedarf es mitunter besonderer Kunstgriffe, um die Reaktivierbarkeit zu zeigen. Bürgers und Meisner gelang die Reaktivierung von Pneumo- und Streptokokken-Immunsera bei der gewöhnlichen Technik nicht, wohl aber bei folgender Versuchsanordnung. Die Kokken wurden mit dem Immunserum

digeriert, dann abzentrifugiert und gewaschen. Diese sensibilisierten Kokken wurden nun mit Leukocyten zusammengebracht, und zwar zum Teil bei gleichzeitigem Komplementzusatz, zum Teil ohne diesen. Es zeigte sich, daß der Komplementzusatz in diesen Fällen stets die Phagocytose wesentlich steigerte. Die Beobachtung, daß diese Steigerung ausblieb, wenn das inaktive Immunserum selbst im Versuche zugegen war, läßt an eine Hemmungswirkung des inaktiven Serums denken, der wir noch wiederholt begegnen werden.

Es scheint danach, daß die Verstärkung der Wirkung des inaktiven Serums durch Komplementzusatz eine allgemeine Erscheinung ist, daß daher aus den oben erwähnten Versuchen Neufelds eine Sonderstellung der Bakteriotropine nicht erschlossen werden kann. Ein anderes Argument scheint gewichtiger für eine solche Sonderstellung zu sprechen. Wenn Tropine und Opsonine bzw. der thermostabile Anteil des Opsonins wesensgleich sind, so sollte man zunächst wohl erwarten, daß die Prüfung eines bestimmten Serums auf seinen Opsonin- und seinen Tropingehalt nach den beiden Methoden von Wright bzw. von Neufeld annähernd übereinstimmende Resultate liefert. Dies ist nun keineswegs der Fall. Es kommt häufiger vor, daß ein hochwertiges Immunserum, das noch in sehr starker Verdünnung bei Neufeldscher Technik eine starke Phagocytose auslöst, bei Prüfung im opsonischen Versuche Wrights keine stärkere Wirkung entfaltet als ein Normalserum. Auch wenn man den typischen opsonischen Versuch einmal mit einer Reihe aktiver Sera, das andere Mal mit den gleichen Sera nach ihrer Inaktivierung anstellt, besteht oft keinerlei Parallelismus zwischen den dabei erhaltenen Werten Böhme zeigte, daß das Serum von Tuberkulösen bei Prüfung im aktiven Zustand normale oder subnormale Werte geben kann, während es mitunter nach der Inaktivierung eine wesentliche Erhöhung der phagocytosesteigernden Kraft, also einen gesteigerten „Tropingehalt" erkennen läßt. Dieser Mangel eines Parallelismus der phagocytosebefördernden Wirkung des aktiven und inaktiven Serumwertes ließ auch Böhme zunächst der Neufeldschen Ansicht beistimmen und die Tropine als wesensverschieden von den Opsoninen ansehen. Aber es muß zugegeben werden, daß diese Versuche auch anders gedeutet werden können, nämlich unter Berücksichtigung der bereits erwähnten

Hemmungswirkungen,

die hier etwas eingehender besprochen werden sollen. Zunächst ist sowohl bei Wrights wie bei Neufelds Technik häufig ein Immunserum in unverdünntem Zustande wesentlich wirksamer als im konzentrierten (Dean, Klien, Huggenberg, Neufeld, Meakins).

Sowohl aktives wie inaktives Immunserum können diese Erscheinung zeigen. Wenn derartige Beobachtungen mit aktivem Serum bei einem durch Bakteriolyse leicht zerstörbaren Keim wie dem Typhusbacillus gemacht werden, so läßt sich annehmen, daß das aktive Vollserum die Bacillen so rasch extracellluär aufgelöst hat, daß sie der Phagocytose entgehen. Die starke bakteriolytische Wirkung kann also in diesem Fall eine verminderte opsonische Wirkung vortäuschen. Diese Erklärung kann aber nicht auf die Fälle angewandt werden, wo Bakterien, die der Bakteriolyse nicht zugänglich sind, wie Strepto-, Staphylokokken, Tuberkelbacillen, in konzen-

triertem Serum weniger phagocytiert werden als in verdünntem. Die Möglichkeit der extracellulären Bakteriolyse fällt ferner weg, wenn die Versuche mit inaktiviertem Serum angestellt sind.

Die Zunahme der spezifischen Wirkung eines Serums mit der Verdünnung ist ein Phänomen, das sich nicht auf das opsonische Gebiet beschränkt, sondern ebensogut bei der Agglutination, der Bakteriolyse und andern Antikörperwirkungen beobachtet werden kann. Die Erklärung des Phänomens ist strittig; man darf in ihm vielleicht ein Analogon zu Beobachtungen der physikalischen Chemie sehen; dort ist es bekannt, daß bestimmte Wirkungen, etwa Ausflockungen, nur innerhalb einer gewissen Konzentrationsbreite des wirksamen Stoffes auftreten, daß bei größerer oder geringerer Konzentration die Wirkung ausbleibt. Es läßt sich ferner durch den mehrfach erwähnten Sensibilisierungsversuch oft zeigen, daß ein konzentriertes inaktives Immunserum oder Normalserum die Phagocytose direkt hemmt: In dem Gemisch von Leukocyten, Bakterien und inaktiviertem Serum bleibt die Phagocytose oft aus. Behandelt man aber die Bakterien mit dem Serum vor, befreit sie durch Zentrifugieren und Waschen wieder von dem Serum und setzt sie nun den Leukocyten aus, so tritt eine lebhafte Phagocytose ein (Bezzola, Ungermann). Auf eine solche Hemmungswirkung des inaktiven Serums ist es vielleicht auch zu beziehen, wenn bei Reaktivierungsversuchen eine Verstärkung ausbleibt, mitunter sogar die Mischung von aktivem und inaktivem Serum eine geringere Phagocytose gibt als jede der beiden Komponenten (Fornet und Porter). Porges konnte in Versuchen über die Phagocytose von Stärke zeigen, daß inaktives Serum je nach dem Salzgehalt des Mediums hemmend oder fördernd auf die Phagocytose wirken kann. Er sieht gerade in dieser Abhängigkeit der Reaktion vom Medium eine Analogie zu physikalisch-chemischen Vorgängen. Während in den genannten Versuchen die Hemmungserscheinungen bei Verwendung inaktiven Serums beobachtet wurden, läßt sich Ähnliches unter Umständen auch für aktives Serum beobachten. Böhme fand, daß die Sera Tuberkulöser mitunter nach dem Inaktivieren wesentlich stärker wirken als vorher. Diese Beobachtung erweckte den Eindruck, als ob hier durch die Erhitzung ein hemmender Einfluß ausgeschaltet wird.

Überblicken wir diese verschiedenen Beeinflussungsmöglichkeiten, so werden wir leicht verstehen, daß zwei voneinander so stark abweichende Methoden wie die Wrightsche und die Neufeldsche zu ganz verschiedenen Resultaten führen können. Wright verwendet aktives Vollserum, es kommt hier also der — selbständiger Schwankungen fähige — Komplementgehalt für die Größe der Phagocytose mit in Frage. Bei der Technik Neufelds wird das Serum vor der Anwendung meist inaktiviert. Aber auch wenn dies nicht geschieht, wird der Einfluß des Komplements durch die Verdünnung ausgeschaltet. Die Verdünnung des Serums braucht durchaus nicht zu einer Abnahme der Wirkung zu führen, steigert diese sogar häufig, wenn es sich um Immunsera handelt. Und schließlich kann der Erhitzungsprozeß des Serums anscheinend sowohl Hemmungen herbeiführen wie beseitigen und dadurch eine weitere Ursache zu verschiedenen

Resultaten der beiden Methoden geben. Es folgt daraus, daß die Resultate der beiden Methoden im allgemeinen nicht miteinander vergleichbar sind; es folgt weiter, daß Verschiedenheit der Resultate noch nicht unbedingt für eine Verschiedenheit der wirksamen Stoffe spricht. Es ist durchaus möglich, daß in letzter Linie immer die opsonischen Amboceptoren die phagocytosebefördernde Wirkung ausüben, daß nur im Falle des aktiven Vollserums das Komplement diese Wirkungen beeinflußt. Es muß aber zugegeben werden, daß diese Auffassung der Dinge nicht die einzig mögliche ist. Neufeld hält auf Grund der früher geschilderten Differenzen die Verschiedenheit der Tropine und Normalopsonine für wahrscheinlicher. Er sieht in der opsonischen Wirkung des aktiven Normalserums eine Amboceptor-Komplementwirkung, gibt zu, daß in Immunsera der Amboceptorgehalt gesteigert sein kann, glaubt aber, daß die Amboceptoren allein keine phagocytosebefördernde Wirkung ausüben, sondern daß die wirksamen Stoffe des inaktiven Serums Substanzen sui generis sind, eben die „Tropine".

Wie auch die Verhältnisse tatsächlich liegen, wir werden uns stets erinnern müssen, daß die beiden Methoden ganz verschiedene Resultate geben können, daß man also in praxi, um kurz die angewandte Technik zu bezeichnen, zweckmäßig von Opsoninen und Tropinen sprechen kann.

Beziehungen der Opsonine zu anderen Antikörpern.

Wenn man geneigt ist, die opsonische Wirkung ganz oder wenigstens zum Teil auf eine Amboceptor-Komplementwirkung zurückzuführen, so fragt es sich weiter, ob der opsonische Amboceptor und das opsonische Komplement identisch mit dem bakteriolytischen (bzw. hämolytischen) Amboceptor und Komplement sind. Dieser Standpunkt wird vielfach vertreten (Baumgarten, die meisten französischen Forscher). Es sind aber eine Reihe von Einwänden dagegen erhoben worden. Die Tatsache, daß manche Bakterien, wie Staphylokokken, von aktivem Serum nicht gelöst, sondern immer nur opsoniert werden, dürfte kaum als ernsthaftes Gegenargument gelten. Die Wirkung eines Serums kann eben ganz verschieden sein, je nach den Eigenschaften des Bakterienprotoplasmas, auf das es einwirkt (Gruber). Es wird weiter darauf hingewiesen, daß Sera, die für gewöhnlich sowohl opsonisch wie lytisch wirken, mitunter nur die eine Wirkung entfalten. Bächer beschreibt z. B. ein Cholera-Immunserum, das nur lytisch, nicht opsonisch wirkt, während diese Sera sonst beide Wirkungen aufweisen. Dieser Ausfall kann aber an der Methodik liegen. Bächer prüft die opsonische Kraft mit unverdünntem bzw. wenig verdünntem Serum; vielleicht hätten stärkere Verdünnungen eine opsonische Wirkung erkennen lassen. Barrat, Hektoen, Neufeld und Bickel führen ferner Fälle an, wo Sera, die i. A. gleichzeitig opsonische und lytische Wirkung zeigen, mitunter nur die eine der beiden Wirkungen aufweisen. Bezzola zeigt für einzelne Fälle, daß Hemmungsprozesse die Resultate beeinflußt haben, für andere Fälle weist er darauf hin, daß Verwendung eines ungeeigneten Komplementes, Fehlen der lytischen

Wirkung, Verwendung ungeeigneter Leukocyten das Fehlen der opsonischen oder lytischen Wirkung vortäuschen kann. Man wird daher die bisherigen Argumente gegen eine Identität von lytischen und opsonischen Amboceptoren kaum als Beweis ansehen.

In ähnlicher Weise wie die Beziehungen zwischen Opsoninen, Tropinen, Lysinen sind auch die der Opsonine und Tropine zu den Agglutininen erörtert worden.

Dem naheliegenden Einwand, daß diese thermostabil, jene — wenigstens größtenteils — thermolabil seien, begegnen Bürgers und Meisner durch den Hinweis, daß auch Agglutinine durch Erhitzen auf 56° abgeschwächt werden und daß Zusatz vom Komplement zu diesen abgeschwächten Sera die Agglutinationskraft wieder steigert.

Nun ist allgemein beobachtet worden, daß Agglutinine und Opsonine im Verlauf von Krankheiten oder bei der künstlichen Immunisierung zwar mitunter parallel gehen, häufig aber auch starke Abweichungen voneinander zeigen. Nach den bisherigen Anschauungen der Immunitätslehre müßte man daraus auf eine Differenz dieser Antikörper schließen. In den letzten Jahren mehren sich aber die Stimmen derer, die die bisherigen Kriterien für die Verschiedenheit der einzelnen Arten von Antikörpern nicht als beweisend ansehen, sondern annehmen, daß es sich dabei — je nach der Natur des Objektes — vielleicht nur um verschiedene Wirkungen der gleichen Antikörper handele (Bordet, Dörr, Römer, Liebermann und Fenyvessy, Bogomolez). Nach dieser Anschauung sind also vielleicht lytische Amboceptoren, opsonische Amboceptoren bzw. Bakteriotropine, Agglutinine, Präcipitine nicht an sich verschiedene Substanzen, sondern der gleiche einheitliche Antikörper wirkt nur in dem einen Falle lytisch, in dem andern agglutinierend usw., je nachdem wie die Versuchsbedingungen sind, je nachdem, welcher Einwirkung die einzelnen Bakterien am zugänglichsten sind. Für die Möglichkeit einer derartigen Auffassung sprechen auch folgende Erfahrungen:

Ein Koli-Immunserum, das zur Zeit seiner Gewinnung stark agglutinierte, aber keine Komplementbindung zeigte, war einige Monate später sehr stark komplementbindend (Altmann und Rauth). Da man annehmen kann, daß die komplementbindenden Antikörper sich nicht nachträglich im Serum entwickelt haben, so bleibt nur der Schluß übrig, daß sie von vornherein im Serum vorhanden waren, daß aber ihre Wirkung zunächst verdeckt wurde, entweder durch eine hemmende Eigenschaft des Serums oder durch eine Besonderheit der Bacillenkultur. Jedenfalls folgt daraus, daß die üblichen quantitativen Methoden der Antikörperbestimmung nicht unter allen Umständen ein klares Bild von den tatsächlich vorhandenen Antikörpern geben. Ähnliches berichtet Sobernheim. Ein Tuberkuloseserum vom Pferd zeigte zunächst starke agglutinierende und geringe bakteriotrope, aber keine komplementbindende Wirkung. Nach einiger Zeit, als bereits die Agglutinine und Tropine im Schwinden begriffen waren, machte sich ausgesprochene Komplementbindung bemerkbar.

Wirken die Opsonine auf die Bakterien oder auf die Leukocyten?

Bereits in der Einleitung ist klargelegt worden, wie Neufeld und Rimpau durch den Absorptionsversuch in exakter Weise nachwiesen, daß die thermostabilen phagocytosebefördernden Substanzen der Immunsera auf die Bakterien einwirken, sich an diese binden, während sie die Leukocyten unbeeinflußt lassen. Auf eine andere Weise suchte die Schule Wrights (Bulloch und Atkin) die gleiche Frage für das Opsonin des normalen Serums zu beurteilen. Sie behandelten Bakterien mit aktivem Normalserum, erhitzten das Gemisch auf 60° und zeigten, daß nun zugesetzte Leukocyten die Bakterien begierig aufnehmen. Erhitzt man dagegen Normalserum vor dem Zusammenbringen mit Bakterien auf 60°, so verliert es dadurch seine phagocytosebefördernde Fähigkeit. Die Autoren folgern aus diesem Versuch, daß das Opsonin direkt auf die Bakterien einwirke. Der Versuch ist nur zum Teil bestätigt worden (Sellards). Löhlein, Hektoen und Rüdiger sind zu entgegengesetzten Resultaten gekommen. Bulloch und Atkin wiesen ferner durch den Absorptionsversuch nach, daß Vorbehandlung von Normalserum mit Bakterien diese phagocytabel macht, während das Serum unwirksam wird. Levaditi und Inman wiederholten mit gleichem Erfolg den Versuch und zeigten weiter, daß die Leukocyten durch das Serum in ihrer Freßfähigkeit nicht beeinflußt werden und daß sie das Opsonin nicht binden.

Die Bindung von Bakterien und Opsonin scheint nur locker zu sein. Wiederholtes Waschen der opsonierten Bakterien setzt die Opsonierung herab (Sellards). Selbst das Immunopsonin scheint nicht ganz festgebunden zu sein, denn stark sensibilisierte und dann gewaschene Kokken geben an Kochsalzlösung bei längerem Stehen reichliche Mengen von Immunopsonin ab (Dean).

Der Nachweis von „Stimulinen" im Sinne Metchnikoffs, also von immunisatorisch vermehrbaren Serumstoffen, die in spezifischer Weise auf die Leukocyten selbst wirken, diese zur Phagocytose anregen, ist bisher nicht erbracht worden. Wie später gezeigt wird, besteht aber sehr wohl die Möglichkeit, die Leukocyten zu erhöhter Tätigkeit durch gewisse chemische Substanzen anzuregen, die danach als „Leukostimulantien" bezeichnet worden sind.

Beobachtungen von Sellards sprechen ferner dafür, daß auch das Serum nicht ganz ohne günstigen Einfluß auf die Leukocyten ist, wenigstens ist die Pseudopodienbildung der Leukocyten in aktivem Serum besser als in Kochsalzlösung. Daß andrerseits fremdes Serum die Tätigkeit der Leukocyten hemmen kann, lehren die Beobachtungen über leukolytische Sera (s. S. 67).

Einfluß der Mengenverhältnisse und der Temperatur auf die Phagocytose.

Die Stärke der Phagocytose wird beeinflußt von den Mengenverhältnissen der einzelnen Komponenten, von der Dauer der Bebrütung und der Temperatur, bei der diese vor sich geht.

Einfluß der Bakterienmenge. Übereinstimmend geben alle Untersucher an, daß bei der gewöhnlichen Wrightschen Technik die Phagocytose bei Verdünnung der Bakterienemulsion abnimmt, und zwar erfolgt für Staphylokokken und Tuberkelbacillen diese Abnahme annähernd proportional der Bakteriendichte (Dean, Thomas, Walkers, Böhme). Nur bei sehr starker Bakterienverdünnung erfolgt die Abnahme der Phagocytose langsamer als die der Bakteriemenge (Knorr, Turban und Baer). Für Bact. coli fand Wulff ebenfalls eine Abnahme der Phagocytose mit fallender Bakterienmenge, doch erfolgte die Abnahme der Phagocytose nicht proportional der Bakterienverdünnung, sondern wesentlich langsamer.

Diese Gesetzmäßigkeiten scheinen aber nur zu gelten für die übliche Wrightsche Versuchsanordnung. Bei der Versuchsanordnung von Neißer und Guerrini z. B. hatte die Bakterienmenge keinen wesentlichen Einfluß auf die Stärke der Phagocytose. Diese Autoren verwandten dichte Leukocytenaufschwemmungen, dichte Bakterienemulsionen und stark verdünntes Serum. Es ist wohl anzunehmen, daß bei der Neufeldschen Technik, wo die Mengenverhältnisse ähnlich gewählt sind, der Einfluß der Bakteriendichte ebenfalls nur gering ist.

Einfluß der Leukocytenmenge. Es ist mehrfach behauptet worden, daß es für den Grad der Phagocytose belanglos sei, ob man bei der Wrightschen Technik normales Blut oder Blut mit einer Hyper- oder Hypoleukocytose wählt. Nach den quantitativen Untersuchungen von Bulloch und Ledingham, Fleming und Wulff trifft dies nicht zu, Vermehrung der Leukocyten bewirkt Abnahme der Phagocytose, Verminderung Zunahme. Es ist also die Phagocytose um so stärker, je mehr Bakterien dem einzelnen Leukocyten angeboten werden. Verdoppelung der Leukocytenmengen vermindert die Phagocytose um etwa 10 bis 30 Proz. (Fleming, Rosenow, Milhit, Wulff). Der Einfluß der Leukocytenmenge ist erheblich geringer als der der Bakterienmenge. In der Versuchsordnung von Neißer und Guerrini ist anscheinend Variation der Leukocytenmenge ebenso wie der Bakterienmenge ohne wesentlichen Einfluß.

Die Leukocyten sind wesentlich widerstandsfähiger als Metchnikoff annahm. Sie können ihre Freßfähigkeit mehrere Tage lang behalten. Mehrfaches Zentrifugieren schädigt die Leukocyten nach Lambotte und Stiennon nur vorübergehend. Für den opsonischen Versuch ist es gleichwohl zweckmäßig, nur Leukocyten zu verwenden, die am gleichen Tage entnommen sind.

Einfluß der Serummenge. Verdünnung des Serums setzt bei der Wrightschen Versuchsanordnung im allgemeinen die Phagocytose herab. Jedoch erfolgt die Abnahme nicht proportional der Serumverdünnung, sondern wesentlich langsamer (Dean, Marshall, Emery, Turban und Baer, Böhme, Wulff).

Verdünnung des Serums auf das Zwei- oder Vierfache vermindert häufig die Phagocytose nicht, steigert sie sogar mitunter (Dean, Kämmerer). Es folgt aus diesen Beobachtungen, daß eine Herabsetzung der Phagocytose auf die Hälfte im opsonischen Versuch nicht eine gleiche,

sondern eine wesentlich stärkere Verminderung der Opsonine anzeigt (Emery, Böhme).

Noch in sehr starker Verdünnung — selbst bis 1:100000 — soll Serum nach Fornet und Porter die Phagocytose gegenüber den Kontrollen in Kochsalzlösung bei langer Bebrütung steigern.

Die Abnahme der Phagocytose mit der Verdünnung des Serums scheint sehr viel stärker ausgesprochen zu sein, wenn die Zahl der Leukocyten und der Bakterien im Versuche wesentlich vermehrt, die Menge des Serums dadurch also relativ vermindert wird. Huggenberg, Hata, Pribram berichten, daß bei Verwendung dichter Leukocytenemulsionen (Exsudatleukocyten) die Phagocytose annähernd proportional der Serumverdünnung abnimmt. Ähnliches finden Neißer und Guerrini bei ihrer Versuchsanordnung. Die Schwankungen der Phagocytose scheinen bei diesen Versuchsanordnungen also wesentlich besser die Änderungen der Opsoningehaltes anzuzeigen als bei der üblichen opsonischen Technik.

Die bisher erwähnten Untersuchungen bezogen sich auf aktives Serum normaler Menschen oder Tiere. Krankensera und Immunsera können sich anders verhalten. Marshall beobachtete, daß Sera, die während der negativen Phase nach Injektion großer Bakterienmengen entnommen waren, bei der Verdünnung ihre opsonische Wirkung rascher verloren als normale, daß umgekehrt tierische Immunsera, die in der positiven Phase entnommen waren, wesentlich langsamer ihre Wirkung unter gleichen Umständen einbüßten.

Immunsera sind oft in größerer Verdünnung wesentlich wirksamer als in konzentriertem Zustande. Solche Beobachtungen sind sowohl bei Anwendung der Wrightschen Technik (Dean, Marshall), besonders aber bei Versuchen mit Exsudatleukocyten gemacht worden (Neufeld, Huggenberg, Ungermann). Meist sind diese Versuche mit erhitztem Serum angestellt worden; aber auch mit aktivem Serum werden mitunter derartige Resultate erhalten. Durch solche Beobachtungen wird es verständlich, daß mitunter ein hochwertiges Immunserum im typischen opsonischen Versuch, also bei der Prüfung im unverdünnten aktiven Zustande, keine stärkere Wirkung zeigt als Normalserum, daß es dagegen dem Normalserum in größerer Verdünnung weit überlegen ist.

Einfluß der Versuchsdauer. Die Phagocytose nimmt zu mit der Dauer des Versuchs, im allgemeinen nicht proportional der Dauer, sondern langsamer.

Einfluß der Versuchstemperatur. Die Serumphagocytose nimmt mit der Temperatur zu (Knorr, Ledingham, Kämmerer) bis zu einem Maximum, das etwa bei 39 bis 41° erreicht wird (Ledingham, Sulima, Wulff). Bei höheren Temperaturen nimmt die Phagocytose wieder ab, ist aber nach Wulff noch bei 51° nachweisbar. Bei Zimmertemperatur ist die Phagocytose noch ziemlich lebhaft, bei tiefen Temperaturen nimmt sie ab, soll aber nach Wulff auch bei 0° noch nicht völlig aufgehoben sein. Von einer gewissen Bedeutung erscheint die Tatsache, daß das Optimum der Phagocytose nicht bei der normalen Bluttemperatur liegt, sondern bei Temperaturen, wie sie nur im Fieber erreicht werden.

Ledingham hat näher analysiert, ob der Einfluß der Temperatur sich wesentlich gegenüber dem Prozeß der Opsonierung oder dem der Phagocytose zeigt. Er findet, daß die Opsonierung der Bakterien bei niedriger Temperatur sehr viel langsamer und unvollständiger stattfindet als bei höherer Temperatur. Bringt man aber Bakterien, die bereits mit Serum vorbehandelt — opsoniert — sind, mit Leukocyten bei verschiedenen Temperaturen zusammen, so lassen sich innerhalb der Grenzen von 17 bis 41 ^{0} keine Unterschiede in der Freßfähigkeit der Leukocyten erkennen. Erst bei tieferen Temperaturen nimmt letztere ab.

Beziehungen zwischen Virulenz und Phagocytierbarkeit.

Schon den ersten Untersuchern der Phagocytose und der phagocytosebefördernden Serumwirkung war aufgefallen, daß avirulente Bakterienstämme leicht phagocytiert werden, virulente schwerer oder gar nicht (Metchnikoff, Denys, Marchand, Bordet). Es besteht annähernder Parallelismus zwischen Phagocytoseresistenz und Virulenz. Dieser Parallelismus ist weiterhin von vielen Untersuchern bestätigt worden. Er zeigt sich sowohl bei der Spontanphagocytose wie bei der Anwesenheit von normalem oder Immunserum. Immerhin weisen die einzelnen Bakterienarten in dieser Hinsicht Verschiedenheiten auf. Virulente Pneumokokken z. B. widerstehen der Phagocytose bei Ausschluß von spezifischem Immunserum. Sie bewahren auch bei Züchtung auf künstlichem Nährboden ihre Phagocytoseresistenz sehr lange. Bei Diphtheriebacillen, Gonokokken fällt es dagegen schwer, selbst unter den frisch herausgezüchteten virulenten Stämmen solche zu finden, die nicht schon der Spontanphagocytose in erheblichem Maße unterliegen.

Virulente Milzbrand- und Pestbacillen (Löhlein, Lambotte und Stiennon, Gruber und Futaki) werden im Reagenzglase lebhaft gefressen. Hier scheinen die Beziehungen zwischen Virulenz und Phagocytoseresistenz also völlig durchbrochen zu sein. Die Untersuchungen von Deutsch, Löhlein, Markl stellten fest, daß auch im Tierkörper diese Keime zunächst stark phagocytiert werden, daß aber im tierischen Organismus sich eine zweite Bakteriengeneration entwickelt, die mit Kapseln versehen und phagocytoseresistent ist.

Die Phagocytoseresistenz virulenter Keime ist eine Teilerscheinung eines allgemeinen Gesetzes der Resistenz der virulenten Stämme gegen alle Reaktionen des infizierten Organismus. Wir kennen die „Serumfestigkeit" virulenter, frisch aus dem Organismus gezüchteter Stämme gegenüber der agglutinierenden, lytischen und bactericiden Wirkung des Serums. Einen absoluten Parallelismus zwischen Phagocytoseresistenz und Virulenz wird man nicht in allen Fällen erwarten dürfen, da die Virulenz nicht allein durch die Widerstandsfähigkeit gegenüber den Leukocyten bedingt ist, sondern durch noch andere Faktoren. Besonders in den Fällen, wo die Bakterien durch die Phagocytose nicht geschädigt werden, wie bei Staphylokokken, Gonokokken u. a., ist ein solcher Parallelismus nicht zu erwarten. Es ist ferner zu beachten, daß die Virulenz eines bestimmten Keimes verschiedenen Tierarten gegenüber sehr verschieden sein kann.

Manche Bakterien (Pneumokokken, Milzbrand) bilden im Tierkörper fast regelmäßig Kapseln. Da sie durch die Tierpassage gleichzeitig virulent und phagocytoseresistent wurden, so wurde die Kapselbildung zeitweise als Ursache der Phagocytoseresistenz angesehen, eine Annahme, die in dieser Allgemeinheit nicht zutrifft. Auch nach Auflösung der Kapseln durch Laugen bleiben tierische Milzbrandbacillen phagocytoseresistent, und auch ungekapselte tierische Milzbrandbacillen können die gleiche Virulenz zeigen (Nunokawa). Virulente Pneumokokken können durch mehrmalige Waschung phagocytabel gemacht werden, ohne dabei ihre Kapseln zu verlieren (Tchistovitch und Yourevitch). Auch Ungermann vermißte bei Pneumokokken die konstanten Beziehungen zwischen Kapselbildung und Phagocytoseresistenz, Bail und Kleinhans bei Streptokokken. Das wird verständlich durch die jüngsten Untersuchungen Aokis, nach denen auch tote Pneumokokken unter der Einwirkung von Serum Kapseln bilden. Es handelt sich also hier anscheinend um einen physikalisch-chemischen Vorgang, der nicht von der Virulenz des Keimes abhängig ist.

Nach Levaditi und Inman binden virulente phagocytoseresistente Keime das Opsonin des Serums in gleicher Weise wie avirulente. Wenn jene trotz dieser Bindung nicht phagocytabel werden, so muß dies wohl daran liegen, daß sie durch das Serum nicht in der Weise verändert werden wie virulente Bakterien.

Verteilung der Opsonine im Organismus.

Eine opsonische Wirkung des Serums ist nicht nur bei höheren Tieren, sondern in allen Wirbeltierklassen (Simon, Lamar, Bispham) und herab bis zu den Echinodermen (Ruediger und Davis) beobachtet worden. Auch die Leukocyten der verschiedensten Tierarten haben die Fähigkeit, Bakterien aufzunehmen, bei Serumzusatz leichter als ohne Serum.

Für die Opsonine ist wie seit langem für die Komplemente die Frage erhoben worden, ob sie im zirkulierenden Blutplasma frei vorhanden sind oder — wie die Schule Metchnikoffs behauptet — erst bei der Gerinnung aus den dabei zugrunde gehenden Leukocyten sich bilden und ins Serum übergehen. Die Mehrzahl der deutschen Forscher ist für das primäre Vorhandensein des Komplementes im Plasma eingetreten. Über das Verhalten der Opsonine liegen in dieser Hinsicht folgende Untersuchungen vor. Briscoe gibt an, das Serum sei stärker opsonisch als das Plasma. Durch den Gerinnungsprozeß entstünde das Opsonin erst aus einer unwirksamen Vorstufe. Copelli findet in ähnlicher Weise, daß die Wirksamkeit des Serums abhängig sei von der Dauer der Berührung des Serums mit dem Koagulum. Das Maximum der Wirkung sei nach 5- bis 7stündiger Berührung zu beobachten. Beattie findet, daß Blut, das durch Natr. citr. an der Gerinnung verhindert ist, nach 12stündigem Stehen eine stärkere Phagocytose aufweist als sofort nach der Entnahme. Er denkt ebenfalls an eine Abgabe des Opsonins aus den körperlichen Bestandteilen des Blutes. Auch Levaditi und Inman nehmen an, daß das Opsonin nicht

frei im Plasma enthalten sei. Umgekehrt fand Cowie das Plasma ebenso opsoninreich wie das Serum.

Wenn diese Frage vielleicht auch noch nicht entschieden ist, so wird man doch mit der Möglichkeit rechnen müssen, daß längere Berührung des Serums mit dem Koagulum die opsonische Kraft des Serums beeinflußt. Beim Vergleich der opsonischen Kraft verschiedener Sera wird man deswegen auch in dieser Beziehung möglichst gleichartige Bedingungen einzuhalten haben.

Die Frage, ob das Opsonin frei im Plasma zirkuliert, hat Bedeutung nur für den komplementartigen Anteil des Opsonins. Für die baktericiden Immunkörper ist allgemein ihre Anwesenheit auch in Plasma anerkannt. Das gleiche ist auch für die opsonischen thermostabilen Elemente anzunehmen.

Um die Herkunft der Opsonine zu begründen, sind die verschiedensten Organ- und Körperflüssigkeiten auf ihren Opsoningehalt untersucht worden. Die verschiedenen Drüsen (Leber, Nieren, Pankreas, Geschlechtsorgane, das Gehirn), die hämotopoetischen Organe (Milz, Lymphdrüsen, Knochenmark, Thymus) sind vergeblich auf Opsonin untersucht worden (Simon, Lamar und Bispham, Milhit). Während diese Autoren auch in den Muskeln keine Opsonine gefunden haben, gibt Allen an, daß der Saft gründlich mit Kochsalzlösung ausgewaschener Muskeln fast ebenso opsoninreich sei wie das Blutserum. Er sieht daher die Muskulatur für eine Quelle der Opsonine an. Diese Angabe bedarf wohl der Nachprüfung. Ein stärkerer Gehalt der Muskeln an Komplement ist bisher nicht bekannt.

In der Annahme, daß die Leukocyten die Quelle der Opsonine seien, hat man wiederholt versucht, aus ihnen Opsonine zu extrahieren, doch stets vergeblich (Levaditi und Inman, Neumann, Simon, Lamar, Bispham). Auch die eosinophilen Leukocyten enthalten kein Opsonin. Irgendein direkter Beweis für diese Ansicht, an der die Franzosen allerdings trotz dieser negativen Versuche festhalten, liegt also nicht vor.

Wenn wir opsonisches und baktericides Komplement identifizieren, so ist hier die Frage, ob letzteres denn in den Leukocyten nachgewiesen ist. Deshalb seien hier kurz die Untersuchungen über die Beziehungen des Komplementes zu den Leukocyten gestreift. Wir wissen, daß die Bakterien in den Leukocyten aufgelöst werden können und daß aus den Leukocyten sich baktericide Stoffe extrahieren lassen. Doch ist deren Identität mit den Komplementen keineswegs erwiesen. Die Leukocytenbaktericidine sind im Gegensatz zu den Komplementen thermostabil, haltbar, durch Äther nicht zerstörbar, dagegen durch Röntgenstrahlen zu schädigen. Besonders aber fehlt ihnen die Eigenschaft, inaktivierte Sera zu kompletieren. Auch die Schule Metchnikoffs erkennt jetzt diese Unterschiede der Leukocytenbaktericidine gegenüber den Komplementen an (Korschun). Sie nimmt aber an, daß die Bindung an Leukocytenstoffe die baktericiden Substanzen in ihren Eigenschaften wesentlich beeinflusse. Es sei daher gleichwohl möglich, daß die Serumkomplemente sich aus den Leukocytenbaktericidinen ableiten. So wenig man derartige Möglichkeiten, das Vorhandensein von Vorstufen, ablehnen kann, so wird man andererseits daran festhalten, daß ein Beweis für den Ursprung des Komplementes aus den Leukocyten bisher nicht vorliegt.

Für die lytischen Amboceptoren ist durch Pfeiffer und Marx eine Entstehung in den Organen, besonders der Milz und dem Knochenmark,

wahrscheinlich gemacht. Versuche von Hektoen und Carlson sprechen dafür, daß die Immunopsonine bzw. opsonischen Amboceptoren ebenfalls in den Organen, nicht im Blut entstehen.

Von den verschiedenen Flüssigkeiten des menschlichen und tierischen Körpers enthalten diejenigen, die dem Blutserum nahestehen, Opsonin, und zwar steht dessen Menge in Beziehung zum Eiweißgehalt (Böhme). Die Lymphe des Ductus thoracicus und brachialis enthält fast ebensoviel Opsonin wie das Serum (Hektoen und Carlson, Becht und Greer). Die eiweißreichen entzündlichen Exsudate der Pleura und des Peritoneums verhalten sich ähnlich. Die eiweißärmere Ödemflüssigkeit enthält dagegen nur wenig Opsonin. Der Liquor cerebrospinalis, der Humor aqueus, die Tränenflüssigkeit, die alle fast eiweißfrei sind, enthalten in der Norm auch keine merklichen Opsoninmengen. Wenn aber infolge eines entzündlichen Reizes die Gefäße, die diese Flüssigkeiten liefern, durchlässiger für Eiweiß werden, so tritt auch Opsonin in sie über. Bei der Meningitis ist der Liquor cerebrospinalis opsoninhaltig (Böhme). Bei entzündlichen Erkrankungen des Auges lassen sich im Kammerwasser, im Conjunctivalsekret Opsonine nachweisen. Auch das nach der Punktion der vorderen Augenkammer sich bildende sog. „2. Kammerwasser" ist opsoninhaltig (zur Nedden, Schneider, Levaditi und Inman).

Flüssigkeiten, die in ihrer Zusammensetzung sich wesentlich von dem Serum entfernen, sind im allgemeinen opsoninfrei, wie Milch, Galle, Sperma, Urin.

Der Opsoningehalt von Exsudaten kann vermindert werden durch die Anwesenheit größerer Leukocytenmengen (Opie, Böhme). Eiterserum ist demzufolge fast opsoninfrei.

Der Opsoningehalt des menschlichen Säuglingsserums gegenüber den verschiedensten Bakterien (Staphylokokken, Strepto-, Gonokokken, Typhus-, Dysenterie-, Tuberkel-, Kolibacillen) ist nach den übereinstimmenden Untersuchungen von Turton und Appleton, Wells, Much, Busse, Bürgers meist geringer als der der Erwachsenen. Die Opsonine verhalten sich also ebenso wie bakteriolytisches Komplement und Amboceptor, die beide vermindert sind. Nach Tierversuchen von v. Eisler und Sohma ist das Serum während der ersten Fötalzeit fast opsoninfrei, erst gegen Schluß des Fötallebens steigt der Opsoningehalt an.

Tunnicliff hat ausgedehnte Untersuchungen über die Änderungen des Opsoningehaltes in den ersten Lebensjahren angestellt. Unmittelbar nach der Geburt liegt der Opsoningehalt nur wenig unter dem der Erwachsenen. Damit stimmt der Befund von Much gut überein, daß Nabelvenenserum den gleichen oder einen nur wenig geringeren Opsoningehalt hat als das Serum Erwachsener. In der folgenden Zeit sinkt der Index nach Tunnicliff auf wesentlich tiefere Werte, um etwa vom 7. Monat an allmählich zu steigen und mit 2 bis 3 Jahren die Norm zu erreichen. Noch stärker als der opsonische ist nach Tunnicliff der opsonisch-cytophagische Index herabgesetzt, d. h. das Freßvermögen der kindlichen Leukocyten im eigenen Serum. Tunnicliff glaubt daraus schließen zu können, daß die antiinfektiöse Kraft des kindlichen Blutes gegenüber

Infektionen wesentlich geringer ist als die des Erwachsenen. Daraus erkläre sich die größere Neigung der Kinder zu Infektionen.

Ebenso wie andere spezifische Antikörper (Antitoxine, Bakteriolysine, Agglutinine) können auch die im Verlaufe von Infektionskrankheiten auftretenden spezifischen Immunopsonine in das fötale Serum, allerdings nur in geringen Mengen, übergehen. Milhit, Zeißler konnten das beim Typhus, Zeißler, Busse auch bei Koliinfektionen nachweisen. Der Nachweis im fötalen Serum gelingt aber nicht immer. Nach Sohma gehen z. B. die immunisatorisch erzeugten Hämotropine nicht von der Mutter auf den Fötus über. Der Übergang geschieht schon in utero, ist unabhängig von der Ernährung mit mütterlicher Milch.

Normalerweise ist die Milch sowohl beim Menschen wie beim Tiere frei von Opsoninen oder enthält höchstens Spuren (Busse, v. Eisler und Sohma, Böhme, Jundell). Wenn Woodhead und Mitchell beträchtlichere Mengen Opsonin in der Kuhmilch zu finden glaubten, so liegt das wohl an einer starken Spontanphagocytose der Tuberkelbacillen. Die vergleichenden Kotrollversuche in Kochsalzlösung fehlen jedenfalls. In dem eiweißreichen Colostrum sind Opsonine nachweisbar, aber in geringerer Menge als im Blutserum (Tunnicliff).

Bei starkem Gehalt des mütterlichen Blutserums an Immunopsoninen können diese ebenso wie andere Antikörper in die Milch übertreten (v. Eisler und Sohma, Sohma, Milhit).

Chemische Einwirkungen auf die Phagocytose.

Wenn man geneigt ist, der Phagocytose eine größere Bedeutung für die Immunität und die Überwindung von Krankheiten beizumessen, so erscheint es von besonderem Interesse, zu prüfen, ob die chemischen Agentien, besonders auch ob bestimmte Arzneimittel einen Einfluß auf die Stärke der Phagocytose ausüben. Ein solcher Einfluß kann in hemmender oder fördernder Weise auf die Aktivität der Leukocyten selbst gerichtet sein, er kann an den phagocytosebefördernden Stoffen des Serums selbst angreifen und schließlich auch die Bakterien so verändern, daß sie sich anders gegenüber der Phagocytose verhalten.

Einfluß der Reaktion. Steigerung der Alkalescenz des Mediums durch Zusatz von Natronlauge, selbst in sehr kleinen Mengen, setzt die Phagocytose wesentlich herab (Noguchi, Hamburger und Hekma, Bechhold, Eggers). Dies gilt sowohl für die Phagocytose von Bakterien wie von neutralen Substanzen, wie Kohle, und zwar sowohl bei Anwesenheit von Serum wie ohne dieses. Die Phagocytose wird ebenfalls herabgesetzt, wenn durch Säurezusatz die Reaktion des Mediums sauer gemacht wird.

Verschieden lauten die Angaben aber über die Wirkung kleiner, die Reaktion des Gemisches noch nicht sauer machender Säuremengen bei Anwesenheit von Serum. Noguchi beobachtete eine Zunahme der Phagocytose, das Optimum der Phagocytose liegt nach ihm bei neutraler Reaktion. Hamburger und Hekma, Milhit, Eggers dagegen fanden das Maximum bei der nativen Reaktion des Serums; auch geringer Säurezusatz schädige schon die Phagocytose.

Die hemmende Wirkung starker alkalischer oder saurer Reaktion zeigt sich sowohl bei der Serum-, wie bei der ohne Serumzusatz erfolgenden Phagocytose. Es ist daraus zu schließen, daß es sich hier um eine Schädigung der Funktion der Leukocyten selbst handelt. Aber auch das Serum wird in seiner opsonischen Fähigkeit durch Zusatz von Alkali oder Säure beeinflußt. Noguchi, Eggers zeigten, daß die Bakterien nicht imstande sind, aus mit Säure oder Alkali versetztem Serum Opsonin an sich zu ziehen und sich durch diese Behandlung zu sensibilisieren. Die Bakterien werden dagegen nach Eggers durch die in Frage kommenden Mengen von Säure und Alkali in ihrer Opsonierbarkeit nicht beeinflußt.

Einfluß von Salzen. In physiologischer (0,9proz.) Kochsalzlösung phagocytieren die Leukocyten Kohlepartikelchen nach Hamburger und Hekma annähernd ebenso gut wie im Serum (vgl. allerdings S. 73). Veränderungen des osmotischen Druckes des Mediums setzen die Freßfähigkeit der Leukocyten herab. Sowohl in hypo- wie in hypertonischen NaCl-Lösungen ist die Phagocytose geringer als in isotonischer Lösung. Osmotische Schwankungen rufen mikroskopisch erkennbare Schädigungen der Leukocyten hervor. Kaliumsalze beeinflussen in isotonischer Lösung die Phagocytose nicht (Eggers) oder setzen sie nur wenig herab (Hamburger und Hekma). Zusatz geringer Mengen von Ca-Salzen steigert die Phagocytose von Kohlenpartikelchen stark (Hamburger und Hekma). Eggers konnte bei der Serumphagocytose allerdings keinen Einfluß der Ca-Salze, dagegen eine Steigerung durch Mg-Salze beobachten. Bariumsalze, Fluorsalze hemmen stark. Es handelt sich hier wohl um die bekannte Protoplasmagiftigkeit dieser Stoffe. Schwefelsäureionen sollen nach Hamburger und Hekma eine schwach hemmende, Citronensäureionen eine deutlich hemmende Wirkung auf die Leukocyten ausüben. Auch wenn die Citronensäure nachträglich wieder entfernt wird, bleibt nach Hamburger und Hekma die Freßfähigkeit der Leukocyten deutlich herabgesetzt. Dieser Befund erscheint von praktischer Bedeutung, da die Wrightsche Technik sich bei allen Versuchen des Natr. citr. zur Verhinderung der Gerinnung bedient. Dieser Zusatz scheint also die Freßfähigkeit der Leukocyten nicht in ihrem ursprünglichen Zustand zu zeigen.

Sauerstoff ist zum Eintritt der Phagocytose nach Bechhold nicht erforderlich.

Einfluß von Arzneimitteln, Giften. Es ist leicht verständlich, daß Protoplasmagifte, wie das erwähnte Fluor und Chinin, eiweißfällende Substanzen, wie Sublimat, Phenol, Trikresol, Borsäure, ferner narkotisierende Substanzen wie Chloroform, Äther, Alkohol, Morphium bei genügendem Zusatz die Phagocytose hemmen (Rubin, Manwaring und Ruh, Hamburger und Hekma, Neißer und Guerrini, Milhit, Weaver und Tunnicliff, Smith, Graham). Die Ursache dieser Hemmung wird man zunächst in einer Funktionsstörung der Leukocyten suchen.

Aber auch das Serum kann nach Grahams eingehenden Untersuchungen durch lipoidlösliche narkotisierende Stoffe in seiner opsonischen

Eigenschaft geschädigt werden. Graham sensibilisierte Kokken mit ätherisiertem Serum, entfernte dieses wieder und setzte Leukocyten zu den sensibilisierten und gewaschenen Kokken. Die Phagocytose war wesentlich geringer als gegenüber Kokken, die mit reinem Serum sensibilisiert waren. Die Bakterien werden dagegen durch Behandlung mit lipoidlösenden Stoffen in ihrer Phagocytierbarkeit nicht beeinflußt (Müller).

Von Interesse ist die Beobachtung, daß die gleichen Stoffe, die in stärkerer Konzentration die Phagocytose hemmen, in geeigneter Konzentration z. T. eine deutliche Steigerung bewirken. Diese Tatsache steht in Übereinstimmung mit dem bekannten pharmakologischen Gesetz, daß vielfach kleine Dosen einer bestimmten Substanz reizend, größere lähmend wirken können. Manwaring und Ruh und besonders M. Neißer und Guerrini haben diese steigernde Wirkung kleiner Dosen eingehender studiert. Manwaring und Ruh fanden, daß Sublimat, Borsäure, Chinin in geeigneter Verdünnung die Serumphagocytose um 20 bis 50 Proz. steigerten, Bechhold sah eine günstige Wirkung der Milchsäure. Neißer und Guerrini beobachteten mit der Restzählungsmethode z. T. noch wesentlich stärkere Steigerungen, und zwar sowohl bei Anwesenheit von Serum wie auch bei der ohne Serum erfolgenden Spontanphagocytose. Diese stimulierenden Stoffe beeinflussen danach direkt die Leukocyten. Neißer und Guerrini sprechen deshalb von Leukostimulantien. Sie beobachteten die Stimulierung auch bei Alkohol, Nucleinsäure, Wittepepton, Staphylolysin.

Kentzler und v. Benczur haben von Chinin, Antipyrin, Phenacetin, Pyramidon, Natr. salicyl. in den Konzentrationen 1:100 bis 1:1000, Dohi von kleinen Sublimatmengen keine wesentliche Wirkung auf die Phagocytose gesehen.

Bedeutungsvoll sind m. E. die Untersuchungen von Stuber und Stuber und Rütten über den Einfluß der Lipoide auf die opsonische Fähigkeit des Serums. Danach hemmen Cholesterin und Cholesterinester die Phagocytose, Lecithinzusatz vermag die hemmende Wirkung des Cholesterins, aber nicht der Cholesterinester aufzuheben. Durch Erhitzen wird dem Lecithin diese Wirkung genommen. Die Lipoide entfalten ihren Einfluß auf die Phagocytose nicht nur im Reagenzglas, sondern auch im tierischen Organismus. Da der Lipoidgehalt des Serums sich bei verschiedenartiger Ernährung, bei Krankheiten in mannigfacher Weise ändern kann, so ist es wahrscheinlich, daß durch solche Änderungen auch die opsonische Fähigkeit des Serums in unspezifischer Weise beeinflußt wird. Vielleicht sind manche der bisher beobachteten opsonischen Schwankungen auf solche Veränderungen im Lipoidhaushalt des Serums zu beziehen. Im Gegensatz zu Stuber und Rütten hat früher Walbum eine phagocytosesteigernde Wirkung des Cholesterins gefunden.

Jacoby und Schütze haben den Einfluß von Medikamenten auf die opsonische Fähigkeit des Serums beim lebenden Tier untersucht. Nach subcutaner Injektion von 2 g Natr. salicyl. fanden sie bei normalen und immunisierten Kaninchen meist eine leichte Steigerung der phagocytosebefördernden Kraft des inaktivierten Serums gegenüber Typhusbacillen.

Kentzler und v. Benczur bestätigten die Befunde. Nach Injektion von Chinin, Antipyrin, Phenacetin, Pyramidon sahen sie nur seltener eine solche Steigerung.

Grünspan untersuchte die Wirkung von Chinin auf die Phagocytose von Carmin in der Bauchhöhle von Ratten. Stärkere Chinindosen hemmten die Phagocytose, kleinere schienen sie zu fördern.

Subcutane Morphiuminjektionen setzen nach Reynolds die phagocytäre Fähigkeit des Blutes herab. Die Äthernarkose schädigt nach Graham bei Menschen und Tieren die opsonische Kraft des Serums für mehrere Tage. Bei der Chloroformnarkose haben umgekehrt Bolognesi und Zancani einen vorübergehenden Anstieg der opsonischen Kraft gegenüber Staphylokokken beobachtet.

Sisto untersuchte das Serum eines Patienten, der nach Einnahme von 22 g Chinin schwere akute Vergiftungserscheinungen darbot. Das Serum zeigte gegenüber allen untersuchten Bakterienarten keine Abweichungen von der Norm.

Bossan und Marcelet beobachteten nach subcutaner Injektion kolloidaler Metallösungen einen Anstieg der Opsonine, der ihrer Ansicht nach möglicherweise auf eine Vermehrung des Komplements zu beziehen ist.

Ragazzi zeigte, daß der Opsoningehalt des Serums von Hunden, die mit Phosphor oder Sublimat vergiftet sind, rasch abfällt. Bei der Arsenikvergiftung tritt eine solche Verminderung erst ante mortem ein. Auch Levaditi und Koeßler beobachteten den Opsoninabfall bei der Phosphorvergiftung.

Jod- und Bromsalze, Harnstoff, subcutan oder per os einverleibt, setzen bei Kaninchen und Menschen nach Strubell und Michligk den Opsoningehalt gegen Staphylokokken herab, Kochsalz hat eine derartige Wirkung nicht. Die Autoren glauben die nach Jod- und Brommedikation auftretende Acne als Folge dieser Herabsetzung des Index ansehen zu müssen.

Auch eine Reihe von Organextrakten haben nach Strubell und Michligk einen Einfluß auf den Opsoningehalt. Thyreoidin, Parathyreoidin, Pituitrin, Adrenalin setzen bei Kaninchen, subcutan injiziert, regelmäßig den Index gegen Staphylokokken herab, Eiweiß- und Peptonlösungen waren bei gleicher Anwendungsweise wirkungslos. Arsenlösungen (Liq. Kalii arsenicosi), Lecithin-Perdynamin sollen den Opsoningehalt steigern.

Wirkung fremder Sera und bakterieller Gifte. Aggressine.

Die schädigende Wirkung fremder Sera auf Leukocyten ist bereits lange bekannt. Die amöboiden Bewegungen der Leukocyten lassen mitunter nach, wenn sie in das Serum einer fremden Tierart gebracht werden, und auch morphologische Veränderungen der Leukocyten, besonders des Kerns, treten ein (Christian, Ruediger, Davis, Goodman). Es ist danach leicht verständlich, wenn häufig die Leukocyten eines bestimmten Tieres in einem fremden Serum eine geringere Phagocytose

aufweisen wie im homologen (Kämmerer, Hamburger und Hekma, Bächer, Staal u. a.). Oft allerdings ist die Herkunft des Serums auch ohne Einfluß auf die Freßtätigkeit der Leukocyten.

Bacilläre Gifte, wie Diphtherietoxin, rufen charakteristische morphologische Veränderungen der Leukocyten hervor (Helly). Dementsprechend haben Sauerbeck und Baecher und Laub auch eine Herabsetzung der Phagocytose durch Diphtherietoxin beobachtet, Ohkubo vermißte sie allerdings. Ebenso vermag das Staphylolysin und das Filtrat von Streptokokken, Bac. pyocyaneus die Leukocyten zu verändern (Goodman. Ruediger). Auch manche Anaerobier geben an die Kulturflüssigkeit leukotoxische Substanzen ab, die die Leukocyten histologisch verändern und ihre Freßfähigkeit herabsetzen (Eisenberg).

Durch die Arbeiten Bails über die „Aggressine" ist die Aufmerksamkeit auf die Wirkung der von den Bakterien in oder außerhalb des Tierkörpers abgegebenen Stoffe auf den Infektionsverlauf gelenkt worden. Bail zeigte, daß das Peritoneal- oder Pleuraexsudat tödlich infizierter Tiere Stoffe bakterieller Herkunft enthält, die eine infektionsfördernde, „aggressive" Wirkung haben. Infiziert man ein Tier mit einer kleinen, an sich nicht tödlichen Bakterienmenge, so führt Zusatz von Aggressin, eben der geschilderten bakterienfreien Exsudatflüssigkeit, zur tödlichen Infektion. Weiter verhindert nach Bail dieser Aggressinzusatz den Zutritt der Leukocyten zur infizierten Bauchhöhle, der sonst bei Infektionen mit kleineren Bakteriendosen regelmäßig beobachtet wird. Und ferner wird die Phagocytose in der infizierten Bauchhöhle durch den Aggressinzusatz wesentlich herabgesetzt. Bail zeigte weiterhin, daß die Giftigkeit der Aggressine allein nicht ihre Wirkung erklärte, da sie vielfach nur gering war.

Wassermann und Citron erzielten die gleichen Wirkungen mit künstlich hergestellten Bakterienextrakten, die sie durch Schütteln der Bakterien mit physiologischer Kochsalzlösung und Abzentrifugieren der Bakterien gewannen. Auch das bei der Filtration älterer Bakterienkulturen durch Porzellanfilter erhaltene Filtrat zeigt die gleichen aggressiven Eigenschaften (Levy und Fornet). Wassermann und Citron bezogen die infektionsfördernde Wirkung dieser künstlichen und auch der natürlichen Aggressine auf die Absorption der Serumschutzstoffe durch die gelösten Bakterienteile, die sog. „freien Receptoren". Diese haben die Fähigkeit, Amboceptoren und durch deren Vermittlung auch Komplement zu binden und so das Serum der Schutzstoffe zu berauben. Mit Aggressin vorbehandeltes Serum wirkt nicht mehr oder nur wenig baktericid, sowohl im Tierversuch wie im baktericiden Plattenversuch (Wassermann und Citron, Bürgers und Hösch).

Ebenso wie die baktericide wird auch die opsonische Fähigkeit des Serums durch die Aggressine gehemmt. Setzt man zu dem Gemisch von Leukocyten, Serum und Bakterien Aggressin hinzu, so ist die Phagocytose wesentlich geringer als ohne letzteres, bleibt häufig ganz aus. Diese Hemmung der Phagocytose zeigt sich am stärksten gegenüber derjenigen Bakterienart, aus der das Aggressin gewonnen ist. Die Phagocytose anderer

Bakterienarten wird durch den Aggressinzusatz nur wenig beeinträchtigt. Die Phagocytosehemmung ist also annähernd spezifisch (Weil und Tsuda, Rosenow, Tchistovitch und Yourevitch, Dudgeon, Panton und Wilson, Bürgers und Hösch).

Durch Absorptionsversuche ist eine nähere Analyse dieses Hemmungsvorgangs möglich. Man kann das Aggressin allein auf die Bakterien einwirken lassen, diese dann abzentrifugieren und nun dem Gemisch von Leukocyten und Serum aussetzen. Auf diese Weise läßt sich feststellen, ob das Aggressin direkt auf die Bakterien einwirkt. In ähnlicher Weise kann man isoliert die Wirkung des Aggressins auf die Leukocyten prüfen.

Derartige Versuche von Bürgers und Hösch sprechen dafür, daß im allgemeinen die Bakterien durch das Aggressin in ihrer Phagocytierbarkeit kaum verändert werden. Die Freßfähigkeit der Leukocyten kann dagegen durch direkte Einwirkung der Aggressine etwas herabgesetzt werden, aber nicht genügend, um die starke Hemmung der Phagocytose durch die Aggressine zu erklären. Nunokawas Versuche sprechen dafür, daß die opsonische Fähigkeit des Serums durch die Aggressine direkt geschädigt wird: Aus einer Mischung von Serum und Aggressin vermögen die Bakterien nicht mehr Opsonin aufzunehmen. Die mit diesem Gemisch vorbehandelten Bakterien werden bei Zusatz von Leukocyten nicht gefressen. Diese antiopsonische Wirkung der Aggressine ist wohl in derselben Weise zu erklären, wie die vorhin erwähnte antibactericide Wirkung: Die Aggressine binden als freie Receptoren die spezifische Serumamboceptoren. Auf diese Weise verliert das Serum seine opsonische Wirkung gegenüber der homologen Bakterienart. Durch Vermittlung der Amboceptoren kann auch das Komplement, wenigstens teilweise, gebunden werden. Durch eine solche partielle Komplementbindung dürfte sich wohl die geringe Hemmung erklären, die gelegentlich auch anderen Bakterienarten gegenüber beobachtet wird. Möglicherweise ist dabei allerdings auch, wie bereits erwähnt, eine direkte Leukocytenschädigung im Spiel.

Auch das Tuberkulin hat nach den Untersuchungen von Calmette, Breton, Manaud, Goggia ähnliche Wirkungen auf die Phagocytose wie andere Bakterienextrakte. In gewisser Menge setzt es sowohl im Reagenzglas wie im lebenden Tier die Phagocytose herab.

Kleinere Mengen von Bakterienextrakt — auch für Tuberkulin gilt dies — können nach Calmette, Breton und Petit und Dudgeon, Panton und Wilson umgekehrt die Phagocytose steigern, wie wir dies früher bereits von kleinen Mengen solcher chemischer Stoffe gesehen haben, die in größerer Menge lähmend wirken.

Wir hatten vorhin erwähnt, daß Bakterienextrakte im allgemeinen die Bakterien selbst in ihrer Phagocytierbarkeit nicht beeinflussen. Nach den Untersuchungen von Rosenow sollen sich Pneumokokken aber anders verhalten. Rosenow gewann aus virulenten aphagocytablen Bakterien Kochsalzextrakte, die die Fähigkeit hatten, sich direkt mit virulenten Bakterien der gleichen Gattung zu verbinden und diese dadurch virulent und phagocytoseresistent zu machen. Rosenow bezeichnet diese Stoffe als „Virulin“. Die virulenten Bakterien sollen durch wiederholte Extraktionen mit Kochsalzlösung ihre Phagocytoseresistenz einbüßen (Rose-

now, Tchistovitch und Yourevitch). Anderen Autoren (Strouse, Zade) gelang es nicht, ein „Virulin" aus Pneumokokken zu gewinnen.

Versuchen wir uns nun nach den obigen Auseinandersetzungen ein Bild über die Wirkungsweise der Aggressine zu machen, so ist zunächst als sicher anzusehen, daß sie die Schutzstoffe des Serums binden und so für die Infektion unwirksam machen. Anscheinend können sie auch direkt die Tätigkeit der Leukocyten schädigen. Eins der wesentlichsten weiteren Phänomene der Aggressinwirkung ist das Ausbleiben der Leukocyten in der infizierten Bauchhöhle bei Anwesenheit von Aggressin. Bürgers und Hoesch dachten an die Möglichkeit, daß das Aggressin negativ chemotaktisch wirke, die Leukocyten also abstoße. Direkte Versuche hierüber, bei denen sie Aggressin in Capillaren brachten und diese Tieren einverleibten, bestätigten aber jene Vermutung nicht. Die Leukocyten drangen lebhaft in die Capillaren ein, das Aggressin wirkte positiv chemotaktisch. Eine genügende Erklärung für das Ausbleiben der Leukocyten in der infizierten Bauchhöhle unter Aggressinwirkung steht also noch aus. Bail hat eine scharfe Scheidung zwischen den natürlichen Aggressinen und den künstlichen Bakterienextrakten machen wollen; die von ihm angegebenen Argumente sind aber nicht allgemein anerkannt worden.

Man hat die Bedeutung des Opsonins darin sehen wollen, daß es das Aggressin bindet und so unschädlich macht, und hat es dementsprechend als „Antiaggressin" bezeichnet. Dieser Name erscheint unzweckmäßig. Die Wirkung des Aggressins ist nicht bloß gegen das Opsonin, sondern gegen alle Schutzstoffe des Serums gerichtet. Dementsprechend kommt auch andern Schutzstoffen des Serums eine antiaggressive Wirkung zu.

Freßfähigkeit verschiedener Zellarten.

Von den weißen Blutkörperchen des Blutes sind anscheinend nur die Zellen der Knochenmarksreihe der Phagocytose fähig. Lymphocyten nehmen Bakterien weder in der Norm, noch unter phathologischen Umständen (lymphatische Leukämie) auf. Von den Zellen der Knochenmarksreihe zeigen die polymorphkernigen neutrophilen Leukocyten die stärkste Freßfähigkeit. Kämmerer hat an Leukämieblut bestimmt, wieviel Bakterien von je 30 Zellen einer bestimmten Zellenart aufgenommen werden. Er gibt folgende Zahlen:

Polymorphkernige neutrophile	564
„ eosinophile	65
Myelocyten, neutrophile	19
„ eosinophile	0 oder einige
Lymphocyten	0
Große mononucleäre	0
Mastzellen	?

Die Phagocytose ist bei Benutzung von Blut myelogener Leukämien stets auffallend gering (Bushnell, Kämmerer, Kentzler, Sisto). Das ist wohl großenteils als Folge der großen Zahl von Leukocyten anzusehen, die sich an der Phagocytose beteiligen (S. 58). Es ist weiter

untersucht worden, ob die von Arneth aufgestellten Klassen der polymorphkernigen Leukocyten sich bei der Phagocytose verschieden verhalten. Briscoe, Sisto, Pottenger finden übereinstimmend, daß die Phagocytose in den unteren Klassen am geringsten ist und kontinuierlich bis zur Klasse III und IV zunimmt, Klasse V zeigt wieder eine etwas geringere Phagocytose. Briscoe gibt z. B. die durchschnittliche Freßzahl in einem derartigen Versuch für die einzelnen Klassen folgendermaßen an:

Klasse	1	Freßzahl	3,6
,,	2	,,	4,9
,,	3	,,	6,7
,,	4	,,	5,3
,,	5	,,	5,1

Busse findet dagegen in ausgedehnten Versuchen das Freßvermögen der einzelnen Klassen annähernd gleich. In anderen Versuchen verglich Busse die Leukocyten Gesunder mit denen solcher Kranker, die eine Verschiebung des Blutbildes nach links zeigten, also mehr Zellen mit wenig differenziertem Kern enthielten. Auch hier zeigten die beiden Blutarten keine charakteristischen Unterschiede.

Immerhin ist die ursprüngliche Ansicht Wrights, daß Leukocyten verschiedener Herkunft sich im Phagocytoseversuch gleichartig verhalten, nicht voll aufrecht zu halten. Auf den Einfluß der Leukocytenzahl in der Raumeinheit ist bereits früher hingewiesen worden. Aber auch unabhängig davon treten Schwankungen auf. Besonders in Versuchen über die Phagocytose von roten Blutkörperchen zeigt sich, daß Leukocyten verschiedener Menschen, auch verschiedener Gesunder eine verschiedene Freßfähigkeit zeigen könnten. Bei der Phagocytose von Bakterien zeigen Leukocyten verschiedener Gesunder meist ein nahe übereinstimmendes Freßvermögen. Doch lassen sich auch hier nach den ausgedehnten Untersuchungen von Glynn und Cox gewisse Unterschiede finden. Wesentlich stärker können diese Unterschiede in Krankheiten werden. Bei der Pneumonie ist die Freßfähigkeit häufig vermindert (Fleming, de Marchis), z. T. wohl infolge der Leukocytose, ähnlich bei Streptomykosen (Weaver und Tunnicliff). Rosenow, Tunnicliff fanden bei der Pneumonie, Endokarditis u. a. mitunter, besonders in der Rekonvaleszenz, auch Steigerungen der Freßfähigkeit. Nikolsky, Shattock, Dudgeon, Potter finden ähnliche Differenzen bei verschiedenen Krankheiten.

Bemerkenswert ist der Befund von Boughton und Rosenow, daß Leukocyten eines Kranken sich in dem Serum des Kranken wesentlich anders verhalten können, als in einem andern Serum von gleichem Opsoningehalt.

Leukocyten anderer Tierarten können noch wesentlich stärker in ihrer Freßfähigkeit abweichen. Oft ist der schädliche Einfluß eines heterologen Serums auf die Leukocyten von wesentlicher Bedeutung. Aber auch unabhängig von solchen leukotoxischen Einflüssen kann eine primäre Verschiedenheit der Leukocyten verschiedener Tiere sich hier geltend machen. Nach Ungermann wird z. B. ein für Kaninchen avirulenter, für

Meerschweinchen virulenter Pneumokokkenstamm von Kaninchenleukocyten gefressen, von denen der Meerschweinchen nicht.

Die Fähigkeit der Phagocytose kommt nicht nur Leukocyten, sondern auch vielen Organzellen zu. Lange bekannt ist die Freßfähigkeit der großen mononucleären Zellen des Peritoneums, der Makrophagen Metchnikoffs, die sich besonders gut gegenüber Erythrocyten zeigen läßt. Die Phagocytose wird auch hier durch die Einwirkung von Opsoninen bzw. Tropinen wesentlich gesteigert. Briscoe untersuchte eingehend die Phagocytose von Bakterien und Erythrocyten durch die Alveolarepithelien der Lungen. Aufschwemmungen der Peritoneal- wie der Alveolarepithelien verhalten sich im Reagenzglas unter der Einwirkung normaler bzw. spezifischer Sera ganz analog den Leukocyten des Blutes (Meek, Briscoe).

Gelegentliche Beobachtungen weisen darauf hin, daß auch Zellen anderer Organe phagocytieren können. So zeigten die Nierenzellen eines Frosches nach einer Blutung Phagocytose von Erythrocyten (Smallwoord). Bekannt ist die Fähigkeit der Gefäßendothelien zur Aufnahme fremder corpusculärer Elemente.

Durch Serumbehandlung opsonierte Bakterien werden nach Briscoe bei intravasaler Injektion von den Alveolarepithelien, Peritonealzellen, manchen Zellen der Milz, Blasenepithelien und Gefäßendothelien aufgenommen. Arima fand intravasal injizierte Bakterien schon nach 5 Minuten zum großen Teil in Zellen der Leber und Milz phagocytiert.

Opsonine für tierische Zellen und unorganisiertes Eiweiß.

Die Wirkung der Opsonine beschränkt sich nicht auf die Bakterien. Ihr unterliegen in gleicher Weise Protozoen, wie es besonders für verschiedene Spirochätenarten bekannt ist (Recurrens, Tickfieber). Auch Zellen höherer Tiere sind der Opsonierung zugängig, die Erythrocyten bilden das bekannteste Beispiel. Durch die Untersuchungen von Savtchenko, Tarrassevitch, Gruber und Ruziczka, Neufeld und Töpfer, Barrat, Hektoen, Keith, Dudgeon, Meek, Neufeld und Bickel ist nachgewiesen worden, daß für die Phagocytose der roten Blutkörperchen i. A. die gleichen Gesetze gelten wie für die der Bakterien. Ob die Phagocytose von Leukocyten durch große mononucleäre Zellen, die man im Peritoneum öfter beobachtet, auf einer vorangehenden Opsonierung beruht, ist wohl nicht bekannt. Es ist aber nicht unwahrscheinlich, daß auch anderen Körperzellen als den Erythrocyten gegenüber eine Opsonierung möglich ist, für die Spermatozoen z. B. ist dies erwiesen.

Wir wissen, daß sich die Fähigkeit Antikörperbildung auszulösen, nicht auf organisierte Gebilde, Zellen, beschränkt, sondern daß auch eiweißartige Substanzen in gleicher Weise wirken können. Wir kennen Präcipitine, komplementbindende Antikörper, die gegen Eiweißstoffe gerichtet sind. Neufeld und Händel gelang es, zu zeigen, daß auch phagocytosebefördernde Antikörper gegen Eiweißstoffe erzeugt werden können. Neufeld und Händel erzeugten durch Immunisierung mit Hühnereiweiß ein Antieiweißserum. Sie emulgierten nun Fett mit Hilfe des Eiweißes

und zeigten, daß auch in diesem Fall Leukocyten bei Anwesenheit des Antieiweißserums die emulgierten mit einer feinen Eiweißhülle umgebenen Fetttröpfchen aufnahmen. Die Phagocytose von Milchkügelchen durch Leukocyten kann in ähnlicher Weise durch ein spezifisches gegen die betreffende Milchart gerichtetes Serum angeregt werden. Neufeld und Händel nehmen an, daß es sich auch hier um eine gegen die Haptogenmembran der Milchkügelchen gerichtete Wirkung handelt. Ledingham zeigte, daß die aus den melanotischen Drüsen eines Pferdes gewonnenen Melaninkörner unter Einwirkung von Serum durch Leukocyten phagocytiert wurden, Inaktivierung des Serums setzte die Phagocytose herab. Durch vorangehende Immunisierung mit Melanin gelang es, ein Serum zu gewinnen, das erheblich stärker opsonisch wirkte als Normalserum. Ledingham betrachtet das Melanin als einen völlig indifferenten Körper, den man mit anorganischen Partikeln in Analogie stellen könnte. Wahrscheinlicher ist, daß das Melanin im Organismus als Eiweißderivat wirkt und daher ganz in der gleichen Weise die Bildung spezifischer Antikörper auslöst wie andere Eiweißstoffe.

Die Phagocytose von gelösten und ungelösten Eiweißstoffen hat vielleicht eine gewisse Bedeutung für den Organismus. Fremdartiges Eiweiß, das in den Organismus gelangt, wird vielleicht — neben andern Möglichkeiten — auf diese Weise unschädlich gemacht, indem es phagocytiert und intracellulär verdaut wird.

Eine Sonderstellung scheint die Phagocytose anorganischer Partikel wie Kohle, Carmin, chinesische Tusche, einzunehmen. Diese Substanzen werden bereits ohne Mitwirkung von Serum reichlich phagocytiert. Verschiedene Untersucher (Wright, Simon, Lamar, Bispham, Rosenthal. Sellards) beobachteten eine geringe, aber deutliche Verstärkung der Phagocytose durch Zusatz von aktivem Serum. Porges konnte unter besonderen Versuchsbedingungen eine Zunahme der Phagocytose von Stärkekörnern durch Zusatz von aktivem Serum beobachten. Hamburger und Hekma fanden allerdings die Phagocytose von Kohlenkörnchen in physiologischer Kochsalzlösung ebenso stark wie im Serum. Eine Verstärkung der Serumwirkung durch Immunisierung ist bisher nicht gelungen, dadurch scheint sich prinzipiell die Phagocytose dieser indifferenten Substanzen von der der eigentlichen Antigene zu unterscheiden. Neißer und Rosenthal sind geneigt, die Begünstigung der Phagocytose indifferenter Substanzen auf eine Adsorption von Eiweiß, eine Umhüllung, zurückzuführen.

Mechanismus der Phagocytose.

Als Buchner die chemotaktische Wirkung der Bakterien und ihrer Proteinstoffe auf die Leukocyten entdeckte, glaubte er in der Chemotaxis auch die direkte Ursache der Phagocytose, der Aufnahme der Bakterien in den Leukocytenleib, sehen zu müssen. Buchner wies bereis darauf hin, daß die Abgabe chemotaktisch wirksamer Substanzen aus den Bakterien durch Einwirkungen des infizierten Organismus auf die Bakterien beeinflußt werden könne. Gruber und Futaki und Pfeiffer führten diese

Theorien weiter aus. Sie sahen die Abgabe der chemotaktischen Stoffe als Folge der lytischen Serumwirkung an. Schon ehe es zu einer vollständigen Auflösung des Bakteriums komme, gingen einzelne Partikel in Lösung und wirkten so anlockend auf die Leukocyten. Auch Neufeld führt die Phagocytose allgemein auf die Abgabe von Bakteriensubstanzen zurück, die er als „Reiz- oder Schmeckstoffe" bezeichnet. Er glaubt sie aber nicht mit den durch die Serumbakteriolyse freiwerdenden Stoffen identifizieren zu dürfen, da eine Phagocytose auch zustande komme, wo eine Phagocytose nicht eintritt, z. B. bei Staphylo- und Streptokokken. Ferner tritt starke Phagocytose bei Ausschluß des Komplementes durch hochwertige „tropinhaltige" Immunsera ein. Hier fehlt jede Lyse der Bakterien. Nach Neufeld können also die Bakterien durch die Serumeinwirkung zur Abgabe von Schmeckstoffen veranlaßt werden, ohne in ihrer Vitalität geschädigt zu werden. Auch die ohne Anwesenheit von Serum eintretende „spontane" Phagocytose führt Neufeld auf die Abgabe solcher Reizstoffe von seiten der Bakterien zurück.

Schwierigkeiten bietet dieser Theorie die Phagocytose anorganischer Partikel, wie Carmin, chinesische Tusche, Kohle u. dgl. Es ist kaum anzunehmen, daß auch hier „Reizstoffe" abgegeben werden. Man kann für diese Fälle wohl nur annehmen, daß der bloße Berührungsreiz, den die corpusculären Substanzen auf die Leukocyten ausüben, diese zur Phagocytose veranlaßt. Auch die Phagocytose von Bakterien läßt sich in der gleichen Weise auffassen. Man kann mit Metchnikoff annehmen, daß Bakterien im allgemeinen wie andere Fremdkörper von den Leukocyten gefressen werden. Durch besondere Veränderungen, die sie meist infolge eines Anpassungsvorganges im lebenden Organismus erfahren, können die Bakterien allerdings widerstandsfähiger gegen die Phagocytose werden. Diese Widerstandsfähigkeit gegen die Phagocytose bildet einen Teil der „aggressiven Wirkung" solcher tierischer Bakterien (Bail). Die phagocytosebefördernde Wirkung des Serums könne in diesen Fällen auf eine Paralysierung der Aggressine bezogen werden. Neufeld weist mit Recht auf gewisse Schwierigkeiten hin, die sich auch dieser Auffassung entgegenstellen. Wenn man sie als allgemein gültig ansehe, so müsse man auch den Erythrocyten gegenüber den Leukocyten des eigenen Blutes eine Aggressivität zusprechen, eine Annahme, die recht gezwungen erscheint. Die erste auf Buchner, Gruber und Futaki, Pfeiffer und Neufeld zurückzuführende Theorie sieht also eine gewisse Phagocytoseresistenz der Bakterien als den Normalzustand an und erklärt das Zustandekommen der Phagocytose durch Abgabe bakterieller leukotaktischer Stoffe. Die zweite Theorie betrachtet den Eintritt der Phagocytose als den allgemeineren Vorgang, der nur dann ausbleibe, wenn die Bakterien durch besondere Schutzmaßnahmen sich dagegen wehrten. Die beiden erwähnten Theorien lassen sich kaum auf alle Fälle von Phagocytose in gleicher Weise ausdehnen. Es steht fest, daß die Bakterien Leibessubstanzen abgeben und daß diese unter bestimmten Bedingungen chemotaktisch auf die Leukocyten einwirkten. Es erscheint daher durchaus einleuchtend, daß derartige Stoffe in manchen Fällen die Annäherung der Leukocyten an

die Bakterien, vielleicht auch die Aufnahme der Bakterien selbst befördern. Andererseits zeigt die Phagocytose anorganischer Elemente, daß derartige Reizstoffe nicht notwendig sind, und Versuche über die Phagocytose von Erythrocyten und Trypanosomen beweisen, daß auch für die Anlagerung dieser Zellen an die Leukocyten eine aktive Beweglichkeit der Leukocyten nicht erforderlich ist, daß es daher auch der Wirkung besonderer Reizstoffe zum Eintritt dieses Vorganges nicht bedarf.

Die schönen, fast gleichzeitig ausgeführten Versuche von Barikine (aus dem Institute Bordets) und von Levaditi und Mutermilch zeigen nämlich, daß bei der Phagocytose von Trypanosomen oder Erythrocyten zwei aufeinander folgende Phasen unterschieden werden müssen: 1. die Phase der Anlagerung (Konglutination, attachement) der zu phagocytierenden Zellen an die Leukocyten, 2. die der eigentlichen Phagocytose. Die erste Phase der Phagocytose, die Anlagerung, kommt unter der Einwirkung eines Immunserums auch zustande bei 0°, unter Bedingungen also, wo die aktiven Bewegungen der Leukocyten aufgehoben sind. Auch vorherige Abtötung der Leukocyten durch wiederholtes Einfrieren und Wiederauftauen oder Erhitzen auf 45 bis 60° stört die Anlagerung nicht. Selbst nach völliger Zertrümmerung der Leukocyten durch Zerreiben und Schütteln beobachteten Levaditi und Mutermilch noch eine feste Anlagerung der Trypanosomen an die Zelltrümmer, sobald die beiden Elemente miteinander in Berührung kamen. Die Anlagerung kam in den erwähnten Versuchen nur bei Anwesenheit von Immunserum zustande oder nach vorheriger Sensibilisierung der Trypanosomen oder Erythrocyten. Das Immunserum muß also diese Zellen in einer Weise verändert haben, daß die Anlagerung stattfinden konnte.

Diesen Ergebnissen lassen sich gut gelegentliche frühere Beobachtungen einordnen. Rosenow und Sellards mischten Pneumo- bzw. Staphylokokken mit durch Hitze abgetöteten Leukocyten und Serum. Die Phagocytose blieb aus, die Kokken gruppierten sich aber kranzförmig um die Leukocyten, Ledingham beobachtete eine gleiche Kranzstellung bei Phagocytoseversuchen, die er mit lebenden Leukocyten bei 0° anstellte.

Der 2. Akt, die eigentliche Phagocytose, kommt nur bei lebenden beweglichen Leukocyten zustande. Sie bleibt bei der Temperatur von 0° aus, ist bei Zimmertemperatur oder Brutschranktemperatur dagegen sehr lebhaft.

Es muß aber bemerkt werden, daß die Anlagerung fremder Elemente an die Leukocyten nicht in allen Fällen genügt, um die Phagocytose anzuregen. Eine Anlagerung ohne nachfolgende Phagocytose beobachtet man z. B. gelegentlich, wenn man virulente Pneumokokken, Typhus- oder Dysenteriebacillen mit normalem aktiven Serum und lebenden Leukocyten zusammenbringt, mitunter auch bei Ausschluß von Serum (Neufeld, Ungermann, Haendel).

Die 1. Phase der Phagocytose, „die Anlagerung", wird von Barikine und Levaditi und Mutermilch in ihren Versuchen als ein rein physikalisch-chemischer Vorgang aufgefaßt. Man hat hier wohl an den Einfluß der Oberflächenspannung zu denken, die unter der Einwirkung von Serum

sich ändern kann. Ähnliche Vorstellungen sind bereits früher von M. Neißer, Rosenthal, Hektoen entwickelt worden. Neißer und Rosenthal stellen sich vor, daß die günstige Einwirkung des Serums auf die Phagocytose so zustande käme, daß das Serum die Bakterien bzw. corpusculären anorganischen Elemente umhülle und auf diese Weise ihre physikalischen Eigenschaften verändere.

Man kann die verschiedenen Erscheinungen, die sich bei Phagocytoseversuchen darbieten, vielleicht in folgender Weise zusammmenfassen. Die Einleitung der Phagocytose wird bedingt durch die physikalischen Eigenschaften der Oberfläche des fremden Elementes. In jenen Fällen, wo eine Substanz an sich nicht oder nur wenig zur Phagocytose geeignet ist, kann durch ihre Verbindung mit Serumbestandteilen eine derartige Änderung ihrer Oberflächeneigenschaften, vielleicht infolge einer Umhüllung, eintreten, daß die Anlagerung und die Phagocytose nun vonstatten geht.

Oker-Blom hat weitere Beweise für die physikalisch-chemische Natur der Anlagerung der Bakterien an die Leukocyten zu erbringen gesucht. Nach ihm haben Bakterien und Leukocyten entgegengesetzte elektrische Ladung. Die Bakterien sind elektronegativ, das Leukocyten-Protoplasma ist i. A. positiv geladen. Bakterien und Leukocyten ziehen sich daher an. Beim Ausgleich der Ladungen nimmt die Oberflächenspannung der zwei festen Phasen gegenüber der flüssigen zu. Dadurch wird eine festere Anlagerung erzielt. Oker-Blom zeigt zur Stütze seiner Anschauungen, daß Einwirkungen, die die Potentialdifferenz zu erhöhen geeignet sind, wie Vorbehandlung mit Säuren oder Alkalien, die Phagocytose begünstigen.

Bedeutung der Phagocytose und der Opsonine.

Die opsonischen und bakteriotropen Versuche sind im Reagenzglase angestellt. Wenn ihnen eine größere Bedeutung beigemessen werden sollte, so war zu fordern, daß die Vorgänge im Organismus unter der Einwirkung verschiedener Sera sich in ähnlicher Weise abspielen. Durch Versuche von Denys und seinen Schülern, Neufeld, Rimpau, Hüne, Löhlein, Jochmann, ist dieser Parallelismus für phagocytosebefördernde Immunsera einwandfrei nachgewiesen worden. Immunsera, die im Reagenzglase stark phagocytosebefördernd auf eine bestimmte Bakterienart einwirken, befördern auch die Phagocytose in der Bauch- oder Brusthöhle wesentlich. Flexner und Jobling zeigten in ähnlicher Weise, daß Meningokokkenserum, das im Neufeldschen Versuch bakteriotrop wirkt, auch im Liquor cerebrospinalis von infizierten Menschen oder Affen die Phagocytose steigert. Sehr viel schwieriger dürfte es sein, zu prüfen, ob den kleinen Schwankungen der phagocytosebefördernden Kraft, wie sie im opsonischen Versuch beobachtet werden, auch Veränderungen der Stärke der Phagocytose im Tierversuch entsprechen. Eingehende Untersuchungen hierüber fehlen noch.

Nach Metchnikoff und seiner Schule ist die Phagocytose die wesentlichste Abwehrreaktion des Organismus gegen die Infektion. Metchnikoff lehrte, daß die Leukocyten — zum Teil erst unter der Einwirkung der

immunisatorisch erzeugten Stimuline — die lebenden, virulenten Bakterien aufnähmen. Unter dem Einfluß des von den Leukocyten gebildeten Komplementes — der Mikrocytase von Metchnikoff — würden die Bakterien im Innern der Leukocyten nun aufgelöst und verdaut und dadurch unschädlich gemacht. Die Gegner Metchnikoffs dagegen glaubten, der Phagocytose nur eine sehr geringe Bedeutung zusprechen zu dürfen, die Leukocyten fräßen nur solche Bakterien, die durch die Baktericidie der Säfte bereits getötet oder doch stark geschädigt seien, sie säuberten nur nach bereits entschiedenem Kampfe das Schlachtfeld von den Toten und Verwundeten. Alle darauf gerichteten Untersuchungen haben aber ergeben, daß die Leukocyten durchaus imstande sind, lebende Bakterien zu phagocytieren. Die Phagocytierbarkeit wird durch die Abtötung i. A. nicht einmal gesteigert. Auf dem erwärmten Objekttisch ist die Phagocytose lebender Bakterien gut zu verfolgen. Die Bakterien können sich sogar im Innern der Leukocyten vermehren, diese zum Platzen bringen und so wieder frei werden. Diese Beobachtungen beweisen die Aufnahme lebensfähiger Bakterien, beweisen allerdings gleichzeitig, daß die Phagocytose durchaus nicht immer zur Vernichtung der Bakterien führt, daß im Gegenteil unter Umständen die Leukocyten in der Folge zugrunde gehen können. Es ist bereits früher darauf hingewiesen worden, daß in vielen Fällen virulente Bakterien der Phagocytose einen viel größeren Widerstand entgegensetzen als avirulente; unter der Einwirkung eines starken Immunserums werden aber auch sie phagocytiert. Die Lebens- und Vermehrungsfähigkeit der Bakterien wird durch die Wirkung eines inaktivierten Immunserums nicht geschädigt. Man darf also sicher sagen, daß die Leukocyten wenigstens unter bestimmten Umständen imstande sind, lebende, virulente Bakterien aufzunehmen. Anders steht es mit der Frage nach dem Schicksal der phagocytierten Bakterien. Man darf nicht in allen Fällen, wo man innerhalb der Leukocyten mikroskopisch degenerierte Bakterien findet, annehmen, daß diese Degeneration eine Folge der Leukocyteneinwirkung ist. Wenn es sich um Bakterien handelt, die bereits vom aktiven Serum allein leicht angegriffen werden, wie Cholera, Typhus, auch manche Koli-, Paratyphus- und Dysenteriestämme, so können die durch das Serum bereits teilweise aufgelösten Bakterien von den Leukocyten aufgenommen sein. Um sich zu vergewissern, ob in diesen Fällen auch ohne vorangehende Serumwirkung die Leukocyten imstande sind, die aufgenommenen Bakterien zu verdauen, muß man die Phagocytose unter Ausschluß von Serum oder nach Beseitigung der Serumbakteriolyse durch Inaktivieren des Serums vor sich gehen lassen. Bei dieser Versuchsanordnung ist das Bild häufig ein anderes. Wright, Böhme, Davis vermißten bei Typhus und Paratyphus die Degeneration der phagocytierten Bakterien vollständig. Löhlein, Klien, Händel, Werbitzki beobachteten zwar auch unter diesen Umständen eine allmähliche Auflösung ebenso wie Lambotte und Stiennon und Neufeld und Hüne; diese letztgenannten Autoren hoben aber hervor, daß die Auflösung wesentlich langsamer vor sich gehe als unter der Serumwirkung und nicht zur Bildung typischer Granula führe.

Bei andern Bakterien, die durch Serum allein nicht aufgelöst werden, spricht der Nachweis intracellulärer Degenerationsformen von vornherein für die Einwirkung der Leukocyten. Denys und Lecleff stellten mikroskopisch die Degeneration der phagocytierten Streptokokken fest. Mennes, Rosenow, Dold fanden das gleiche bei Pneumokokken, Ohkubo bei Dysenteriebacillen, Gruber und Staal bei Milzbrand. Ruppel und Rickmann beobachteten eine allmähliche Degeneration auch bei Tuberkelbacillen, die durch große mononucleäre Zellen des Peritoneums (Makrophagen) gefressen waren. Für manche andere Bakterienarten dagegen ist der sichere Nachweis ihres intracellulären Zerfalles mikroskopisch bisher kaum geliefert, so für Staphylo- und wohl auch Meningo- und Gonokokken. Das Auftreten von Vakuolen in den bakterienbeladenen Leukocyten darf kaum als Nachweis des Bakterienunterganges betrachtet werden, und bei Gono- und Meningokokken muß man sich stets erinnern, daß diese auch in der Kultur schon nach kurzem Wachstum ausgesprochene Degenerationserscheinungen zeigen, daß daher der Nachweis degenerierter Kokken in den Leukocyten nur mit großer Vorsicht auf die Einwirkung der Leukocyten selbst bezogen werden darf.

Daß die intracelluläre Auflösung — wenigstens im allgemeinen — auch zu einer Keimverminderung führt, läßt sich durch den Kulturversuch erweisen. Bringt man Leukocyten und eine abgemessene Menge Bakterien zusammen, läßt die Leukocyten einige Stunden auf die Bakterien einwirken und verarbeitet dann eine kleine Menge des Gemisches zu Agarplatten, so kann man in sehr vielen Fällen eine deutliche Abnahme der Zahl der entwicklungsfähigen Bakterien feststellen, mitunter eine völlige Abtötung. In der gleichen Weise wie die lebenden Leukocyten wirken allerdings meist auch die toten; und auch Extrakte der Leukocyten, die man nach Buchner durch wiederholtes Einfrieren und Wiederauftauen der Leukocyten oder durch Maceration mit Kochsalzlösung erzielt, wirken bactericid. Die Zerstörung der Bakterien durch die Leukocyten ist also vielfach nicht an die Lebenstätigkeit der Leukocyten, also auch nicht an eine vorangehende Phagocytose gebunden, sondern erfolgt durch Stoffe, „Leukocidine, Leukine", die von den Leukocyten nach außen abgegeben werden können. In manchen Fällen ist die bactericide Wirkung der Leukocytenextrakte stärker als die der lebenden Leukocyten, man kann hier also daran denken, daß diese Stoffe erst durch den Untergang der Leukocyten in Wirkung treten können. Gruber und Futaki und Schneider haben andererseits nachgewiesen, daß auch die lebenden Leukocyten auf bestimmte Reize hin bactericide Substanzen an das umgebende Medium abgeben können.

Von Pettersson und Salimbeni wird angenommen, daß durch den Immunisierungsprozeß die bactericide Wirkung der Leukocyten zunehme, Sulima hatte aber bei ähnlichen Versuchen negative Resultate. Eine bactericide Wirkung der Leukocyten oder ihrer Extrakte ist gegenüber den meisten Bakterienarten nachgewiesen worden. Allerdings bedarf es oft erheblicher Leukocytenmengen und einer geringen Bakterieneinsaat, um diese Bactericidie sicher zu demonstrieren. Die einzelnen Bakterien-

stämme mögen sich auch nicht immer gleich verhalten. Darauf sind wohl die negativen Versuche von Baumgarten, Watabiki, Werbitzki mit Milzbrand, Typhus, Pneumo- und Streptokokken zurückzuführen. Gegenüber Staphylokokken entfalteten Leukocyten oder ihre Extrakte entweder gar keine (v. Baumgarten) oder nur eine sehr geringe bactericide Wirkung (Schneider, Werbitzki, Zinßer). v. Graff sah allerdings auch hier bei längerer Bebrütung eine erhebliche Keimverminderung.

Nach den Untersuchungen von Jochmann sind die Leukocyten-Bactericidine nicht identisch mit den tryptischen Fermenten der Leukocyten. Weil und seine Mitarbeiter haben beobachtet, daß die bactericide Wirkung der Leukocytenextrakte mitunter erst bei Anwesenheit von Serum zur Geltung kommt. Es bedarf in diesen Fällen anscheinend eines Zusammenwirkens von Serumsubstanzen (dem „leukotaktischen Immunkörper“ Weils) und von Leukocytenstoffen. Weil bezeichnet diesen Vorgang als aphagocide Leukocyten-Bactericidie.

Zur Entfaltung einer bactericiden Wirkung ist, wie wir gesehen haben, eine Aufnahme in die Leukocyten, eine Phagocytose, häufig nicht notwendig. Es fragt sich, ob die Phagocytose überhaupt eine Bedeutung für die Abtötung der Bakterien hat. v. Baumgarten hat diese Frage verneint. Er stellte Gemische von Leukocyten, Serum und Bakterien (Milzbrand, Tuberkelbacillen, Staphylokokken) her, in denen eine starke Phagocytose eintrat. Er untersuchte nun, ob dabei eine Keimverminderung stattfand. Kontrollversuche stellten fest, welchen Einfluß Leukocyten allein und Serum allein auf die Zahl der Bakterien ausübten. Die Leukocyten allein erwiesen sich als wirkungslos, und Leukocyten + Serum zeigten keine stärkere Keimverminderung als das Serum allein. Danach spricht v. Baumgarten der Phagocytose eine Bedeutung für die Bakterienvernichtung ab.

Zu ähnlichen Resultaten kommen, z. T. mit andern Bakterienarten und unter Verwendung von Immunserum, Werbitzki, Weil und Toyosumi. Bei Bakterien, die durch Serum allein leicht abgetötet werden (Typhus, Cholerabacillen u. a.) kann nach Much, Zeißler, Werbitzki der Zusatz von Leukocyten die Abtötung sogar vermindern. Die Phagocytose schützt in diesem Falle die Bakterien vor der vernichtenden Serumwirkung.

Unter gewissen Umständen ist aber die Phagocytose doch von direkter Bedeutung für die Keimverminderung. Davis fand, daß ein Kolistamm von Leukocyten oder Serum allein nicht beeinflußt wurde, daß dagegen die Kombination beider bei Eintritt der Phagocytose die Bakterien abtötete. Rüdiger, Rosenow fanden das gleiche für Strepto- und Pneumokokken, allerdings nur für avirulente Stämme. Bail und Kleinhans erzielten Phagocytose und Bactericidie auch gegenüber virulenten Streptokokken durch Anwendung eines stark opsonischen Immunserums, während bei Verwendung von Leukocyten und Normalserum die Phagocytose und damit auch die Bactericidie ausblieb. Gerade diese letzterwähnten Versuche sprechen dafür, daß bei Strepto- und Pneumokokken die Phagocytose eine Bedeutung für die Keimvernichtung hat. Und auch in manchen

andern Fällen gilt dies wohl. Man kann sich jedenfalls gut vorstellen, daß die bactericiden Leukocytensubstanzen ihre Wirkung am leichtesten entfalten können, wenn die Bakterien durch die Phagocytose in ihre unmittelbare Nähe gebracht werden. In diesem Sinne sprechen auch Versuche von Bail und Kleinhans, nach denen tote Leukocyten ihre Bactericidine für Streptokokken an die Umgebung abgeben können, lebende dagegen sehr viel schwieriger. Sie wirken aber, wie bereits erwähnt, dann stark bactericid, wenn durch Phagocytose die Bakterien mit den Bactericidinen der Leukocyten in direkte Berührung gebracht werden.

Eine allzugroße Bedeutung für die Keimvernichtung wird man der Phagocytose trotz der erwähnten positiven Resultate nicht zusprechen dürfen. In vielen Fällen, wo die Phagocytose besonders auffallend ist, wie bei Gono-, Meningo-, Staphylokokken, erscheint es sehr zweifelhaft, ob sie der Keimvernichtung dient, in manchen andern Fällen gewinnt man, wie bereits erwähnt, den Eindruck, daß die Phagocytose die Bakterien der schädigenden Serumeinwirkung entzieht. Nur gegenüber bestimmten Bakterienklassen (Strepto-, Pneumokokken) ist bisher eine direkte Keimvernichtung durch die Phagocytose wahrscheinlich gemacht. Hier dürfte es lohnend sein, weitere Versuche anzustellen, besonders über den Einfluß von Immunseren auf Phagocytose und Keimverminderung.

Die Phagocytose kann nun neben der direkten Keimabtötung noch andere Bedeutung für die Abwehrreaktion des Organismus gegenüber der Infektion haben. Es ist zunächst daran gedacht worden, daß die Leukocyten bakterielle Gifte unschädlich machen könnten. Stenström versuchte allerdings eine solche Einwirkung gegenüber dem Diphtherietoxin nachzuweisen, und Pettersson konnte keine Giftbindung des Tetanustoxins durch Leukocyten nachweisen, die Kaninchenmakrophygen besaßen allerdings eine geringe Wirkung. Positive Resultate haben dagegen übereinstimmend die Forscher erhalten, die die Einwirkung der Leukocyten auf das durch Serum aus den Bakterien gebildete „Anaphylatoxin“ untersuchten, jene Substanz, die als giftiges Abbauprodukt der Bakterien anzusehen ist und für den anaphylaktischen Chok, vielleicht auch für andere Giftwirkungen im Organismus veranwortlich zu machen ist (Neufeld und Dold, Friedberger und Scymanowski, Massone, Miyaji).

Weiter ist der Transport der phagocytierten Bakterien im Organismus von Bedeutung. Einerseits kann dadurch vielleicht eine Metastasierung des infektiösen Prozesses ausgelöst werden, andrerseits kommt ein Transport der Bakterien in bactericide Organe hinein in Betracht. J. Koch hat beobachtet, wie peritoneal injizierte virulente Streptokokken und Staphylokokken in der Bauchhöhle von den Leukocyten aufgenommen und dann auf dem Lymphwege in die Lymphknötchen des großen Netzes transportirt wurden, in denen sie wahrscheinlich allmählich zugrunde gingen. Auch andere Organe, wie die Leber, besitzen nach Arima ausgesprochene bactericide Eigenschaften und können vielleicht für die Vernichtung dorthin transportierter Bakterien in Betracht kommen.

Wir haben bisher nur von der Bedeutung der Freßtätigkeit der Leukocyten gesprochen. Aber wie bereits erwähnt, kommt auch andern Körper-

zellen die Fähigkeit zu, aktiv Bakterien und andere Substanzen in sich aufzunehmen, so den Peritonealzellen, den Alveolarzellen der Lunge, wahrscheinlich auch den Leber-, Milzzellen und den Gefäßendothelien. Soweit diese Fragen bisher untersucht sind, vollzieht sich hier die Phagocytose ganz nach dem gleichen Mechanismus wie die Leukocyten-Phagocytose. Über das Schicksal der von den oben erwähnten Zellen gefressenen Bakterien ist noch sehr wenig bekannt, gerade nach den Versuchen von Arima erscheint es sehr gut möglich, daß hier der Phagocytose eine wesentliche Bedeutung für die Keimvernichtung zukommt.

Wenn die bisherigen Untersuchungsresultate über die Bedeutung der Phagocytose vielfach enttäuscht haben, so ist eine Unterschätzung der Leukocyten und der Phagocytose für die Immunitätsprozesse doch nicht am Platze. Für ihre Bedeutung sprechen auch die Beobachtungen, die beim Studium der Aggressine (s. S. 67) gemacht worden sind. Die Infektion verläuft gutartig, wenn die Leukocyten in ausgedehntem Maße zur Infektionsstelle hinzutreten; sie verläuft letal, wenn durch Aggressinzusatz ihr Zutritt gehindert ist. Toyosumi, Pettersson, Weil, Hiß jr. beobachteten, daß Injektion von Leukocyten und Leukocytenextrakten auf eine gleichzeitige Bakterieninjektion hemmend wirkt. Für die Bedeutung der Phagocytose sprechen ferner Versuche von Ungermann mit Pneumokokkensera, von Weaver und Tunnicliff mit Streptokokkensera, in denen sich zeigte, daß der Schutzwert dieser Sera parallel ging ihrer Fähigkeit, die Phagocytose zu befördern, daß er erlosch, wenn die spezifischen phagocytosefördernden Antikörper aus dem Serum verschwanden.

Auch die Beobachtungen, daß in manchen Fällen diejenigen Tierarten einer Infektion erliegen, deren Leukocyten die betreffenden Bakterien nicht zu phagocytieren vermögen, daß dagegen andere Tierarten resistent sind, deren Leukocyten unter gleichen Bedingungen gute Phagocytose zeigen, spricht dafür. Tchistowitch beobachtete derartige Verhältnisse bei der Infektion mit Hühnercholerabacillen, Ungermann bei der Pneumokokkeninfektion.

Immunsera.

Nach den Erfahrungen von Neufeld und Rimpau wirkt ein hochwertiges Streptokokken-Immunserum nicht nur gegenüber den zur Immunisierung benutzten, sondern auch gegenüber anderen Stämmen. Auch Hektoen und seine Mitarbeiter, ferner Much, die mit der Wrightschen Technik arbeiteten, fanden, daß menschliche Sera von Streptokokkenerkrankungen mit erhöhtem Opsoningehalt sich gegenüber verschiedenen Streptokokkenstämmen gleichartig verhielten, wenigstens soweit es sich um Stämme des Strept. pyogenes handelt. Doch wirken nach Huggenberg manche Streptokokkensera nur auf den zur Immunisierung benutzten Stamm. Ebenso betont Meakins, daß Patientensera in Fällen von Streptokokkenerkrankungen oft nur den eigenen Stamm beeinflussen. Für die therapeutische Verwertung von Streptokokkensera wäre es sicher wichtig, in größerem Maßstabe zu prüfen, wie weit hier wesentliche Verschiedenheiten der einzelnen Streptokokkenstämme bestehen.

Weaver und Tunnicliff prüften eine Anzahl künstlicher Streptokokkensera im opsonischen Versuch nach Wrightscher Technik. Die Sera waren an sich wirkungslos, zeigten aber z. T. nach Zusatz von etwas Komplement opsonische Wirksamkeit, die der des komplettierten inaktiven Normalserums deutlich überlegen war. Diese Streptokokkensera zeigten sber nur begrenzte Haltbarkeit. Nach einiger Aufbewahrungszeit verloren aie ihre Reaktivierbarkeit und gleichzeitig auch ihre Schutzwirkung.

Für hochwertige Pneumokokkenimmunsera haben Neufeld und Haendel gezeigt, daß sie für die Mehrzahl der geprüften Pneumokokkenstämme wirksam waren. Immerhin fanden sich einzelne atypische Stämme, die von gewöhnlichem Pneumokokkenserum nicht beeinflußt wurden, sondern nur von einem homologen, durch Injektion dieser atypischen Stämme erzeugten Serum. Eine therapeutische Wirkung ist natürlich nur bei Infektionen zu erwarten, die durch beeinflußbare Pneumokokkenstämme hervorgerufen werden. Neufeld hat jetzt ein polyvalentes Pneumokokkenserum der klinischen Prüfung übergeben, zu dessen Gewinnung auch atypische Varietäten benutzt sind. Da nach den Untersuchungen Ungermanns bei Pneumokokkensera ein weitgehender Parallelismus zwischen Tropingehalt und Schutzwirkung im Tierversuch besteht, so erscheint die therapeutische Verwendung stark tropisch wirkender Sera aussichtsvoll.

Dean, Marshall, Neißer und Guerrini, Meakins erzeugten Staphylokokken-Immunsera, die z. T. noch in außerordentlich hoher Verdünnung (bis 1:50000) wirksam waren und — soweit dies untersucht wurde — nicht nur den zu Immunisierung benutzten Stamm beeinflußten. Nach den früheren Erörterungen kommt der Phagocytose ein größerer Einfluß auf die Heilung von Staphylokokken-Infektionen kaum zu. Eine wesentliche therapeutische Wirkung scheinen daher auch die bakteriotropen Staphylokokkensera nicht zu entfalten.

Jochmann hat zuerst die phagocytosesteigernde Wirkung des Antimeningokokkenserums nachgewiesen. Diese Beobachtung ist allgemein bestätigt worden. Neufeld schlug die quantitative Untersuchung auf Bakteriotropine als Prüfungsmodus für die therapeutischen Meningokokkensera vor. Diese Prüfungsmethode ist von verschiedenen Seiten angenommen worden, z. T. kombiniert mit der gleichzeitigen Untersuchung des Serums auf Komplementbindung und Antitoxine (Bächer und Hachla, Neufeld). Jobling fordert für therapeutische Sera eine deutliche opsonischeWirkung noch in mindestens 5000facher Verdünnung. Von anderer Seite (Onaka in Wassermanns Laboratorium, Kolle) wird die Komplementbindung als Prüfungsmethode vorgezogen. Die Meningokokkensera behalten ihre tropische Wirkung nach Neufeld recht lange.

Flexner zeigte in Versuchen an Affen, die an experimenteller Meningitis litten, daß durch Injektion von Antimeningokokkenserum in den Duralsack die Meningokokken fast völlig von den Leukocyten phagocytiert werden und in diesen degenerieren.

Leishman fand phagocytosebefördernde thermostabile Substanzen gegenüber dem Maltakokkus.

Durch Immunisierung mit Typhus- und Paratyphusbacillen erhält man Sera, die eine starke Phagocytoseförderung gegenüber der zur Injektion benutzten Bakterienart erkennen lassen. Die Paratyphus-Immunsera wirken gegenüber den sämtlichen Angehörigen der Paratyphusgruppe (Paratyphus, Fleischvergiftungserreger vom Typus Aertryck, Psittakose, Mäusetyphus, Schweinepest), ebenso wie sie auch ihre schützende und agglutinierende Wirkung gegenüber der ganzen Gruppe entfalten (Neufeld und Hüne). Auch Immunsera, die mit andern Stämmen dieser Gruppe gewonnen sind, zeigen die gleiche Wirkungsbreite. Die Paratyphussera können in ihrer phagocytosebefördernden und schützenden Wirkung auch auf Typhusbacillen übergreifen.

Typhus-Immunsera wirken meist spezifisch auf Typhusbacillen (Neufeld und Hüne, Schottmüller und Much). Gelegentlich beobachtet man aber auch hier ein Übergreifen auf Paratyphusbacillen (Clark und Simonds, Zeißler). Koli-Immunsera pflegen nur den Stamm zu beeinflussen, mit dem sie erzeugt sind.

Gegen Choleravibrionen und andere Vibrionenarten lassen sich leicht hochwertige Sera erzielen (Levaditi, Bächer, Neufeld und Hüne, Neumann). Meist wirkt ein Cholera-Immunserum phagocytosebefördernd nur gegenüber Choleravibrionen (Neufeld und Hüne); mitunter wird aber auch hier eine Beeinflussung anderer Vibrionenarten beobachtet (Schütze).

Dean, Haendel, Bächer und Laub, Meakins fanden im Dysenterieserum eine spezifische bakteriotrope Wirkung gegenüber Dysenteriebacillen, die sich im allgemeinen nur gegenüber demjenigen Typus (Shiga-Kruse, Flexner) äußert, der zur Immunisierung benutzt war. Mitunter greift die Wirkung auch auf die anderen Typen über (Haendel).

Sauerbeck zeigte, daß auch dem Diphtherieserum bei Komplementzusatz eine phagocytosebefördernde Wirkung zukomme, Ohkubo bestätigte diese Angabe. Beide Autoren fanden diese Wirkung nur bei Anwesenheit von Komplement, während das inaktive Serum völlig wirkungslos war. Das Diphtherieserum galt daher als Typus eines Serums, das nur opsonische Amboceptoren, kein Bakteriotropin enthält. Lindemann wies dagegen nach, daß Diphtheriesera, die durch Injektion von Diphtheriebacillen gewonnen waren, auch nach der Inaktivierung die Phagocytose deutlich befördern; Zusatz von Komplement steigert diese Wirkung noch.

Milzbrandserum steigert nach Staal bei Zusatz von Komplement die Phagocytose.

Für Rotlaufserum wiesen Staal und Neufeld eine phagocytosebefördernde Wirkung nach. Bächer und Menschikoff erzeugten bei Kaninchen durch Immunisierung bakteriotrope Sera gegen den Bordetschen Keuchhustenbacillus.

Schwierig ist es anscheinend, stark wirksame phagocytosebefördernde Sera gegenüber Tuberkelbacillen zu erzielen. Sobernheim gelang es, durch Injektion lebender Tuberkelbacillen ein Serum vom Pferde zu gewinnen, das eine schwache bakteriotropine Wirkung erkennen ließ.

Löwenstein und Meakins wiesen im Serum immunisierter Kaninchen Tropine nach. Ruppel und Rickmann, Maragliano (s. Goggia) gewannen ebenfalls phagocytosesteigernde Sera, die sie zu therapeutischen Zwecken empfahlen. Das Marmorekserum ist nach Bosanquet und French, Baer, an sich wirkungslos, nach Zusatz von Komplement läßt es eine deutliche Phagocytosesteigerung in Vergleich zu normalem Pferdeserum erkennen.

Die tropische Eigenschaft der Antituberkulosesera ist wiederholt zur Untersuchung der Frage benutzt worden, wie weit die verschiedenen Arten der säurefesten Bacillen sich in serologischer Beziehung unterscheiden. Während Löwenstein keine Beeinflussung der Hühner- und Blindschleichen-Tuberkelbacillen durch ein mit dem Typus hum. gewonnenes Serum fand, war Sobernheims Serum gegenüber allen geprüften säurefesten Bakterien wirksam.

Vielleicht zeigen hochwertige Tuberkulosesera eine größere Spezifität. Eine serologische Differenz des Typus human. und bovin. behauptete Pochin auf Grund der verschiedenen Phagocytierbarkeit der Bacillen bei Anwesenheit von normalem Rinder- oder Menschenserum: Er stellte von beiden Bacillentypen Aufschwemmungen gleicher Dichte her und fand, daß die humanen Bacillen durch Rinderserum stärker opsoniert wurden als durch menschliche, daß umgekehrt bovine Bacillen durch menschliches Serum stärker opsoniert wurden als durch Rinderserum. Er glaubte daraus die Tatsache erklären zu können, daß bovine Bacillen sehr virulent für Rinder, wenig virulent für Menschen sind, und daß humane Bacillen gerade das umgekehrte Verhalten zeigen. Diese Versuche werden mehrfach als Beweis für die Bedeutung der Phagocytose bei der Abwehr der Tuberkulose zitiert. Ungermann hat aber die Versuche unter Verwendung einer größeren Anzahl von Stämmen nachgeprüft und sie nicht bestätigen können. Die beiden Bacillentypen zeigten gegenüber menschlichem und Rinderserum die gleiche Phagocytierbarkeit.

Turban und Baer prüften die opsonische Wirkung der Sera von Personen, die nach Tuberkulininjektionen starke negative und positive Schwankungen aufwiesen, gegenüber Menschen-, Perlsucht-, Hühner- und Blindschleichen-Tuberkelbacillen. Die drei ersten Gruppen zeigten die gleichen negativen und positiven Schwankungen, der Opsoningehalt gegenüber den Blindschleichen-Tuberkelbacillen wies dagegen keine Schwankungen auf. Diese Beobachtung spricht dafür, daß die Blindschleichen-Tuberkelbacillen von den humanen wesentlich weiter entfernt sind als die andern Arten. Auch Much, Köhlisch fanden keine Unterschiede des serologischen Verhaltens von humanen und bovinen Bacillen bei ähnlicher Prüfungsweise. Als Resultat dieser Untersuchungen läßt sich daher wohl feststellen, daß i. A. humane und bovine Bacillen gegenüber den phagocytosebefördernden Antikörpern keine Unterschiede aufweisen, daß dagegen die andern Typen von säurefesten Bacillen ein abweichendes Verhalten zeigen können.

Levaditi und Mutermilch beobachteten, daß Trypanosomen bei Gegenwart eines spezifischen Immunserums sich an die Leukocyten an-

lagern. Diese Wirkung beschränkt sich auf die zur Immunisierung benutzte Trypanosomenart, kann daher zur Differenzierung der verschiedenen Arten verwandt werden.

Die mit einem Immunserum subcutan injizierten phagocytosebefördernden Antikörper gehen in das Blut des injizierten Tieres oder Menschen über und lassen sich hier durch den Wrightschen oder Neufeldschen Versuch nachweisen. Weaver und Tunnicliff fanden so nach subcutaner Injektion von bakteriotropem Streptokokkenserum eine längere Zeit hindurch nachweisbare Opsoninsteigerung gegenüber Streptokokken im Serum der injizierten Tiere, während die Injektion von normalem Pferdeserum wirkungslos war. Für die Bedeutung der Phagocytose spricht die Tatsache, daß die mit dem Immunserum gespritzten Tiere gegen eine Streptokokkeninfektion so lange geschützt waren, als der gesteigerte Opsoningehalt sich nachweisen ließ. Staal fand nach Injektion von Milzbrand oder Rotlaufserum einen spezifischen Anstieg der Serumopsonine. Ruppel und Rickmann infizierten Tiere intraperitoneal mit Tuberkelbacillen, denen sie vorher subcutan Antituberkuloseserum verabfolgt hatten. Die intraperitoneale Phagocytose erfolgte bei den mit Serum gespritzten Tieren rascher als bei den Kontrollen. Die Steigerung der Opsonine durch Injektion eines bakteriotropen Immunserums tritt bei intravenöser Injektion sofort ein und ist recht erheblich. Bei intramuskulärer Injektion ist sie nach 2, bei subcutaner nach 24 Stunden nachweisbar und ist in beiden Fällen weniger hoch als bei der intravenösen Injektion (Weaver und Tunnicliff).

Heinemann und Gatewood gelang es, den Gehalt spezifischer phagocytosebefördernder Immunsera an Antikörpern dadurch wesentlich zu erhöhen, daß sie die die Antikörper vorwiegend enthaltende Globulinfraktion des Serums mit Ammonsulfat ausfüllten und nach der Dialyse in wenig Kochsalzlösung wieder aufnahmen.

Experimentelle Untersuchungen über Schwankungen der Opsonine.

Die diagnostische und therapeutische Verwertbarkeit der Opsoninbestimmung beruht auf der Beobachtung, daß der Gehalt der Opsonine im Verlauf von Krankheiten und bei der Immunisierung gesetzmäßige Schwankungen aufweist. Da die Beobachtungen der verschiedenen Untersucher aber gerade auf diesem Gebiete recht bedeutende Widersprüche zeigen, so erscheint es zweckmäßig, an der Hand von tierexperimentellen Arbeiten und der Beobachtungen auf anderen Gebieten der Immunitätslehre festzustellen, welche Veränderungen der Opsonine möglich und im einzelnen Falle etwa zu erwarten sind. Während beim Menschen zu immunisatorischen Zwecken meist nur kleine Mengen abgetöteter Bakterien injiziert werden, die häufig nur kleine Opsoninschwankungen hervorrufen, bietet der Tierversuch den Vorteil, daß beliebig große Mengen von Bakterien verwandt werden können; die Furcht vor der „negativen Phase“ fällt hier fort.

Nach unseren allgemeinen Kenntnissen über das Auftreten von Antikörpern folgt auf die Injektion irgendeines Antigens etwa 3 bis 5 Tage

später ein Anstieg der spezifischen Antikörper, der sein Maximum etwa am 8. bis 10. Tage erreicht, um dann wieder langsam abzufallen. Wird auf der Höhe der Antikörperbildung das gleiche Antigen noch einmal eingeführt, so läßt sich dadurch häufig eine weitere Steigerung der Antikörper erzielen. Ein Tier, dessen Antikörpergehalt längere Zeit nach der Injektion eines Antigens bereits wieder zur Norm abgefallen ist, reagiert nach v. Dungern auf eine neue Injektion des gleichen Antigens anders als ein nicht vorbehandeltes Tier. Der Anstieg nach der zweiten Injektion beginnt früher und erzielt häufig höhere Werte als nach der ersten Injektion. Ehrlich, Brieger, Salomonson, Jörgensen, Madsen, v. Dungern, Wright haben nun gezeigt, daß dieser positiven Phase eine Verminderung der spezifischen Antikörper, eine negative Phase, im unmittelbaren Anschluß an die Injektion vorangehen kann. Diese negative Phase ist nach den bisherigen Untersuchungen kein regelmäßiges Ereignis. Pfeiffer und Marx, Ehrlich und Morgenroth, Morgenroth, Talquist, Bessau und Paetsch vermißten sie in bestimmten Fällen, mitunter selbst nach Injektion größter Dosen. Sie tritt im allgemeinen nur nach größeren Dosen von Antigen und häufig erst nach einer zweiten oder späteren Injektion auf, wenn das Tier zu dieser Zeit bereits einen erhöhten Antikörpergehalt besitzt. Der Abfall der Antikörper ist dann oft so groß, daß er nicht bloß durch eine Bindung der zirkulierenden Antikörper an das neu injizierte Antigen erklärt werden kann; es muß vielmehr nach Salomonsen und Madsen angenommen werden, daß durch die Neuinjektion der ganze immunisatorische Apparat vorübergehend schwer alteriert wird.

Es darf a priori nicht erwartet werden, daß die Opsonine in ihrem Verhalten völlig mit den übrigen Antikörpern übereinstimmen. Erstens läßt sich die Art ihrer quantitativen Bestimmung nach Wright nicht vergleichen mit der sonst in der Immunitätslehre üblichen quantitativen Methode. Diese beruht im allgemeinen darauf, daß festgestellt wird, wie weit ein Serum verdünnt werden kann, um eben noch seine spezifische Wirkung zu entfalten. Die Wrightsche Methodik der Opsoninbestimmung vergleicht dagegen die Effekte verschiedener unverdünnter Sera. Wir haben bereits oben gezeigt, daß die opsonische Wirkung eines Serums nicht proportional seinem Opsoningehalt steigt, sondern in wesentlich langsamerer Progression, und es ist ferner bereits darauf hingewiesen worden, daß im unverdünnten Serum sich Hemmungswirkungen verschiedener Art geltend machen können.

Ein weiterer Grund für ein verschiedenes Verhalten der Opsonine gegenüber anderen Antikörpern liegt darin, daß die Opsonine nicht als einheitliche Substanz anzusehen sind, sondern daß es sich dabei um die komplexe Wirkung von spezifischen thermostabilen und unspezifischen komplementartigen Substanzen handelt. Schwankungen des Komplementgehaltes werden daher von Einfluß auf die opsonische Wirkung sein. Durch die Untersuchungen von Sachs wissen wir, daß die Injektion eines Antigens den Komplementgehalt verändern kann, und zwar folgt auf die Injektion eine Senkung, dann ein rascher Anstieg und eine rasche Rückkehr zur Norm. Auch die verschiedensten Krankheiten,

Vergiftungen, Nahrungsveränderungen können den Komplementgehalt beeinflussen.

Die Untersuchungen von Stuber und Rütten haben ferner erwiesen, daß der Lipoidgehalt des Serums von wesentlichem Einfluß auf dessen opsonische Wirkung ist. Da Cholesterin phagocytosehemmend wirkt, Lecithin die ungünstige Wirkung des Cholesterins wieder aufhebt, so können Änderungen der Serumlipoide die Phagocytose in der mannigfachsten Weise beeinflussen.

Gehen wir nun nach diesen allgemeinen Erörterungen auf die tatsächlich beobachteten, gesetzmäßigen Schwankungen des Opsoningehaltes ein. Nach Wright ruft im allgemeinen die Injektion eines Antigens eine spezifische negative und positive Phase in der Opsoninkurve hervor. Sehr kleine Dosen können allerdings ohne vorangehende negative Phase gleich zum Anstieg führen, auf sehr große Dosen folgt mitunter eine lang andauernde negative ohne spätere positive Phase. Die Nachuntersuchungen, soweit sie sich auf den Menschen erstrecken, haben vielfach das Auftreten der negativen und positiven Phase bestätigt, jedoch durchaus nicht mit Gesetzmäßigkeit, besonders die negative Phase wurde sehr häufig vermißt. Die Ausschläge sind meist nur klein, liegen oft noch innerhalb der Fehlergrenzen. Sehr viele derartige Untersuchungen beschränken sich außerdem auf je eine Opsoninbestimmung in der negativen und positiven Phase.

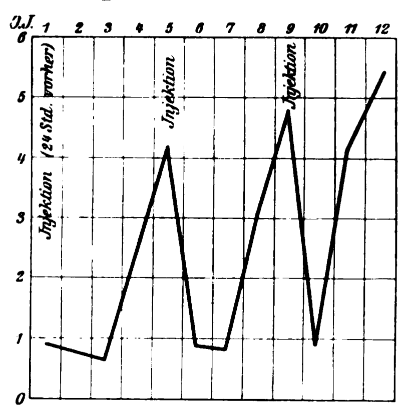
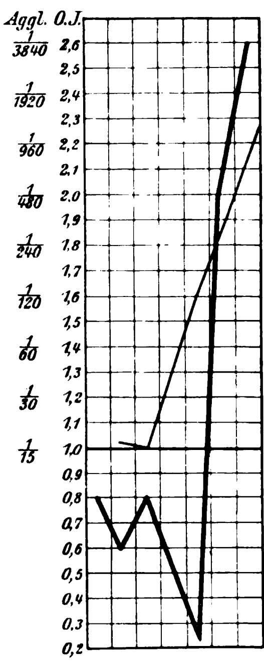


Abb. 12. Immunisierungskurve. Ein Kaninchen erhält in Abständen von je 5 Tagen subcutane Injektionen abgetöter Typhusbacillen.
Aus de Gasperi, Zentralbl. f. Bakteriol. 62.

Eine Opsoninkurve wird sehr viel größere Wahrscheinlichkeit bekommen, wenn sie ihre Gesetzmäßigkeit auch bei regelmäßigen täglichen Bestimmungen behält.

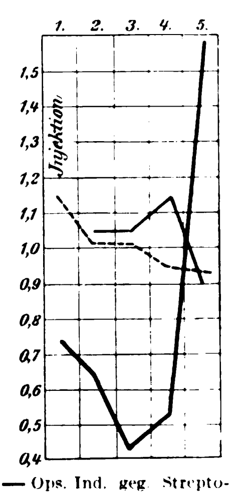
Die Tierversuche, die durchweg mit sehr viel größeren Dosen von Bakterien vorgenommen sind, als sie beim Menschen angewandt werden, zeigen ziemlich regelmäßig eine negative und positive Phase (s. Abb. 12). Hektoen fand in sorgfältigen Untersuchungen diese gesetzmäßigen Schwankungen nach der Injektion von abgetöteten Streptokokken und von Erythrocyten. Simonds injizierte Streptokokken, Simonds und Baldauf Bact. coli und Pyocyaneus, Ruppel und Rickmann, Romanelli Tuberkelbacillen; Tanner-Hewlett, de Gasperi, Milhit stellten Versuche mit Typhusbacillen, Reiter, Meakins mit Staphylokokken an. Überall erhielten die Untersucher typische negative und positive Phasen. Recht instruktiv sind die mit anderer Technik gewonnenen Kurven von Neißer und Guerrini nach Injektion von Staphylokokken. Lebende Staphylokokken bewirkten regelmäßig eine negative Phase, tote nur mitunter.

Bemerkenswert ist, daß die negative Opsoninphase auch in solchen Fällen nachzuweisen ist, wo die gleichzeitige Verfolgung anderer Antikörper (Agglutinine, komplementbindende Antikörper) keine negative Phase erkennen läßt. Gäthgens hat bei der experimentellen Rotzinfektion der Pferde ein solches Verhalten beobachtet. Hektoen fand bei Hunden, denen Rattenblut injiziert war, eine ausgeprägte opsonische negative Phase bei unverändertem Agglutiningehalt (Abb. 13).



— Opsonine. – Agglutinine.
Abb. 13. Kurve der Opsonine und Agglutinine bei einem Hund nach Injektion von Rattenblutkörperchen.
Aus Hektoen, Journ. of infect. dis. 6.

Die opsonische Kurve scheint in dieser Beziehung also tatsächlich eine gewisse Sonderstellung einzunehmen. Das ist vielleicht durch die Technik, die Verwendung von unverdünntem Serum bedingt. Auffallend ist jedenfalls, daß Wright bei einer ähnlichen mit unverdünntem Serum arbeitenden Technik der Bakteriolysinbestimmung so häufig auch in der Lysinkurve nach Injektion von Typhusbacillen eine negative Phase erhält.



— Ops. Ind. geg. Streptokokken.
– do. geg. Staphylokokken.
--- do. geg. Pneumokokken.
Abb. 14. Spezifität der negativen u. positiven Phase nach Injektion abgetöteter Streptokokken.
Aus Hektoen, Journ. of infect. dis. 5.

Nach Wright ist sowohl die negative wie die positive Phase spezifisch, d. h. die Erniedrigung bzw. die Erhöhung des Opsoningehalts zeigt sich nur gegenüber der injizierten Bakterienart. Über die Spezifität der negativen Phase liegen leider nur wenig Tierversuche vor. In Hektoens Streptokokkenversuchen sinkt der Index nur für Streptokokken, während er für Staphylokokken und Pneumokokken normal bleibt (Abb. 14). Analog fällt nach der Injektion von Rattenblutkörperchen der hämopsonische Index nur gegenüber diesen ab, während er gegenüber Ziegenerythrocyten normal bleibt. Als Träger der Spezifität sind thermostabile Serumbestandteile anzusehen. Hektoen zeigte, daß auch für diese eine negative Phase nach der Injektion nachzuweisen ist.

Der Beginn der positiven Phase ist in den Tierversuchen meist etwa vom 4. Tage ab, gelegentlich auch schon am 3. Tage, beobachtet worden. Die positive Phase ist in den Tierversuchen spezifisch. Der Nachweis der Spezifität ist hier viel leichter zu erbringen als in der negativen Phase, da die Ausschläge nach oben meist erheblich größer sind als die nach unten. Am eindeutigsten ist die Spezifität der positiven Phase durch die Neufeldsche Technik zu erweisen.

Zu den charakteristischen Eigentümlichkeiten der Opsoninkurven gehört die relativ nur geringe Höhe der Ausschläge und die Neigung, bald wieder zum Normalwert zurückzukehren. Die Kurven anderer Antikörper pflegen wesentlich höher anzusteigen und sich länger auf einer übernormalen Höhe zu halten.

Wie schon früher bemerkt, verraten sich sehr starke Steigerungen des Gehalts an immunisatorisch erzeugten phagocytosebefördernden Antikörpern bei der Untersuchung des unverdünnten aktiven Serums oft gar nicht. Der „opsonische Index" nach Wright kann normal sein, wenn das Serum im Verdünnungsversuch sich außerordentlich stark bakteriotrop zeigt. Die Neigung der opsonischen Kurve, nach jeder Injektion rasch wieder zur Norm zurückzukehren und ebenso die Schwierigkeit, durch wiederholte Injektionen den Index staffelförmig zu steigern, hängt wohl hiermit zusammen. Aus alledem geht hervor, daß die opsonische Kurve jedenfalls i. A. nicht als zuverlässiger Maßstab der immunisatorisch erzeugten phagocytosebefördernden Antikörper gelten kann.

Die von Wright u. a. beschriebenen Schwankungen der opsonischen Kurve bei Patienten nach unten und oben laufen oft auffallend rasch ab, wesentlich rascher als in den meisten Tierversuchen. Die Erklärung liegt — neben den eben erwähnten Momenten — z. T. wohl darin, daß die therapeutischen Vaccinationen bei bereits infizierten, im Sinne von Pirquet also allergischen Personen gemacht werden. Die raschere Reaktionsfähigkeit bereits früher der Bakterieneinwirkung ausgesetzten Organismen ist schon oben erwähnt worden.

Die von Wright vorgeschlagene Dosierung der therapeutischen Vaccinationen basiert z. T. auf der Beobachtung Wrights, daß nach etwas größeren oder kurz aufeinander folgenden Dosen des Impfstoffs häufig eine lange und tiefe negative Phase eintritt, während die positive Phase völlig ausbleibt. Diese Beobachtung veranlaßt Wright z. B., im Gegensatz zu der in Deutschland üblichen Tuberkulinbehandlung mit steigenden Dosen dauernd bei kleinen Dosen stehen zu bleiben. Nun ist dieser Befund Wrights auch bei den opsonischen Nachuntersuchungen durchaus nicht immer bestätigt worden. Stock findet auch nach größeren Tuberkulindosen i. A. einen Anstieg. Latham und Inman geben — allerdings per os — bis zu 3 mg Tuberkulin, ohne eine prolongierte negative Phase zu beobachten. Clark und Sutherland erhalten eine gute positive Phase auch nach täglich wiederholter Tuberkulininjektion.

Nach den allgemeinen Erfahrungen der Immunitätslehre rufen auch große Dosen von Bakterien — die unvergleichlich viel größer sind als die in der Vaccinationstherapie gebräuchlichen — fast immer einen Anstieg der Antikörper hervor, oft in höherem Maße als kleinere Dosen. Auch bei der opsonischen Prüfung hat Simonds nach Injektion großer oder täglich wiederholter Dosen im Tierversuch regelmäßig eine Steigerung der Opsonine nachweisen können. Die Beobachtung von der protrahierten negativen Phase mit Fehlen der positiven nach größeren Dosen darf also sicher nicht verallgemeinert werden.

Die Tierversuche erlauben auch gewisse Schlüsse auf das Verhalten

der Opsonine bei Krankheiten. Auch hier könnte man, da es sich ja um eine Einverleibung eines Antigens handelt, eine negative und positive Phase erwarten, eine negative im Beginn, eine positive im weiteren Verlauf. Wie später ausgeführt wird, sind solche Schwankungen vielfach z. B. bei Pneumonie, Diphtherie, Erysipel beobachtet worden. Besonders auffallend ist der Absturz der Opsonine bei Typhusrecidiven (Böhme, Milhit), die einer zweiten Antigeninjektion analog zu setzen sind. Beim Typhus ist auch die positive Phase besonders leicht zu demonstrieren.

Eine klinische Eigentümlichkeit, für die bisher das experimentelle Analogon fehlt, ist die dauernde negative Phase bei den sog. „lokalisierten Infektionen", den chronischen Staphylomykosen, manchen Formen der Drüsen- und Hauttuberkulose.

Experimentell erzeugte Komplementschwankungen beeinflussen die opsonische Wirksamkeit. Eine bakterielle Überflutung des Organismus erzeugt Komplementschwund; Hartoch und Willim zeigten, daß im Endstadium der experimentellen Trypanosomeninfektion, wo der Organismus von Trypanosomen überschwemmt ist, das Serum seine opsonische Wirksamkeit gegenüber allen Bakterienarten verliert. Ähnlich ist vielleicht das prämortale Absinken der Opsonine aufzufassen, das bei Pneumonie, Rotz (Gaethgens) wiederholt beobachtet ist. In ganz akuter Weise wird der Komplement- und Opsoningehalt im anaphylaktischen Chok herabgesetzt, wo das Komplement durch den immunisatorisch erzeugten Antikörper an das injizierte Antigen gebunden wird.

Bei der Phosphorvergiftung sinkt der Komplement- und Opsoningehalt (Levaditi und Koeßler). Leukocyten zerstören Komplement und Opsonin in vitro wie in vivo (Opie, Elloesser, Böhme). Eitrige Exsudatflüssigkeiten pflegen daher opsoninarm zu sein.

Forster beobachtete nach Fütterung mit eiweißarmer Nahrung einen Abfall der Opsonine, Hartoch und Sirensky sahen nach subcutaner Injektion von normalem Serum oder Diphtherieserum eine unspezifische, vielleicht auf Komplementanstieg beruhende Opsoninsteigerung.

Es ist wohl möglich, daß auch manche klinisch beobachtete Opsoninschwankungen auf solche Komplementveränderungen zu beziehen sind (Neufeld, Ledingham). Das gilt vielleicht für die auch bei normalen Menschen beobachteten Schwankungen nach körperlicher Arbeit, bei der Menstruation.

Auch in manchen Infektionskrankheiten sind Komplementveränderungen wohl von wesentlicher Bedeutung für die Gestaltung der Opsoninkurven. De Marchis, Boni fanden, daß die bei Pneumonien zu beobachtenden Schwankungen sich in gleicher Weise gegen Staphylo- wie gegen Pneumokokken äußern, also unspezifisch sind. Nach Goussew, Breton, Massol und Minet zeigt der Komplementgehalt des Serums bei der Pneumonie Schwankungen, die denen der Opsonine sehr ähneln. Poggenpohl (bei Metchnikoff) fand starke unspezifische Schwankungen bei Tieren, die mit Tuberkulose infiziert waren. Breton, Massol und Minet sahen auch den Komplementgehalt bei Tuberkulosen stark schwanken. Auch

die nach den sog. „Autoinokulationen“ auftretenden Schwankungen sind z. T. vielleicht auf Komplementschwankungen zu beziehen.

Stuber fand unspezifische Opsoninschwankungen bei Infektionskrankheiten, die er auf Änderungen des Lipoidgehaltes bezieht.

Wright macht seine therapeutischen Injektionen stets subcutan. Bei refraktären Affektionen der Körperoberfläche schlägt er vor, sie in der Nähe des Krankheitsherdes, besonders peripher davon zu machen. Er nimmt an, daß sich Antikörper am Orte der Injektion bilden und von hier aus in den benachbarten Krankheitsherd diffundieren können.

Die tierexperimentelle Forschung hat sich die Frage vorgelegt, welche Einverleibungsart der Bakterien die stärkste Antikörperproduktion auslöst. Die Erfahrungen, die über die Produktion von Hämo- und Bakteriolysinen, Agglutininen und andern Antikörpern gemacht sind, sprechen dafür, daß sowohl durch subcutane wie intraperitoneale oder intravenöse Injektion starke Antikörperbildung ausgelöst werden kann. Eine Überlegenheit einer bestimmten Injektionsmethode hat sich kaum gezeigt. Semple hat ebenso bei subcutaner und intravenöser Injektion toter Typhusbacillen eine gleich starke Bildung von Immunopsoninen beobachtet. Simonds sah bei Prüfung nach dem Wrightschen Verfahren nach subcutaner Injektion mehrfach größere Steigerungen als nach intravenöser. Noon fand keinen wesentlich verschiedenen Einfluß dieser beiden Applikationsarten auf die Höhe der positiven Phase; nach intraperitonealer Injektion blieb die positive Phase dagegen mehrfach ganz aus.

Da der negativen Phase nach der Injektion von der Schule Wrights eine besondere Bedeutung beigemessen ist, so ist mehrfach untersucht worden, ob die Art der Bakterieneinverleibung von Einfluß auf sie ist. Noon fand nach intraperitonealer Injektion eine lange und starke negative, nach intravenöser nur eine kurze negative Phase, während sie nach subcutaner Injektion völlig fehlte. Simonds und Baldauf sahen nach intraperitonealer Injektion die negative Phase besonders früh eintreten.

Soweit aus diesen opsonischen Untersuchungen ein Schluß möglich ist, scheint die subcutane Injektion den andern Methoden überlegen zu sein.

Die Annahme Wrights von der Entstehung der Antikörper am Orte der Injektion stützt sich vorwiegend auf die Arbeit von Wassermann und Citron. Bei intrapleuraler Injektion soll der Antikörpergehalt der Pleuraflüssigkeit höher sein als der des Blutserums. Hektoen und Paetsch haben aber in neueren Untersuchungen diesen Befund nicht bestätigen können. Für eine lokale Antikörperentstehung sprechen allerdings — wenigstens unter gewissen Umständen — die Versuche von Dungern und Römer: Einspritzung eines Antigens in ein Auge läßt hier früher Antikörper auftreten als im andern Auge.

Klinische Untersuchungen.

Pneumonie.

Virulente Pneumokokken sind gegenüber normalem aktiven Serum phagocytoseresistent. Zu den opsonischen Versuchen sind daher i. A. avirulente Stämme benutzt worden. Rosenow, Wolf, Mac Donald,

de Marchis, Giglioli und Stradiotti, Boni, Filia, Achard und Foix, Potter und Krumwiede haben eine große Anzahl von Pneumonien fortlaufend opsonisch untersucht. Die Resultate stimmen in den wesentlichsten Punkten überein. Danach ist im Beginn der croupösen Pneumonie der opsonische Index gegenüber Pneumokokken herabgesetzt. Kurz vor der Krise beginnt er sich zu heben, erreicht sein Maximum (etwa 1,5 bis 2,5, mitunter auch weniger) ungefähr zur Zeit der Krise und fällt dann innerhalb einiger Tage — bald etwas rascher, bald langsamer — zur Norm zurück (Abb. 15). Ob das Fieber kritisch oder lytisch abfällt und ob die Resolution rasch oder verzögert einsetzt, ist nach den Befunden von Boni ohne Einfluß auf die Kurve. Bleibt die Pneumonie nicht auf ihren Ursprungsherd beschränkt, sondern breitet sie sich auf neue Lungenabschnitte aus, so bleibt die Kurve längere Zeit auf subnormalen Werten stehen — oder sie fällt wieder, wenn bereits vorher der Anstieg begonnen hat, auf subnormale Werte zurück. Wir sehen hier die gleiche Erscheinung wie beim Erysipel, Typhus und anderen Infektionen (Abb. 16).

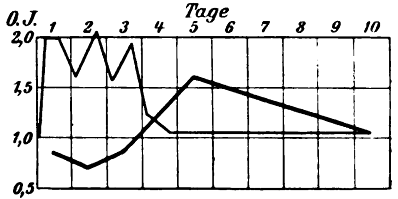


Abb. 15. Opson. Index bei croupöser Pneumonie.
Aus Wolf, Journ. of infect. dis. 3.

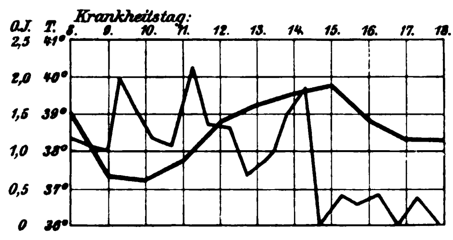


Abb. 16. Pneumonia migrans.
Bei der Aufnahme — am 8. Krankheitstage — wurde eine sich lösende Pneumonie des r. Unter- und Mittellappens festgestellt. Der Index gegen Pneumokokken war hoch. Am 9. Tage breitet sich der Prozeß unter Fieberanstieg und Indexabfall auf den r. Oberlappen aus. Der Index steigt nach einigen Tagen wieder an, erreicht sein Maximum zur Zeit des kritischen Temperaturabfalls und fällt dann wieder zur Norm zurück.
Nach Boni, Biochim. e Ter. Sper. 3.

— Ops. Ind. geg. Pneumokokken. ═ Temperatur.

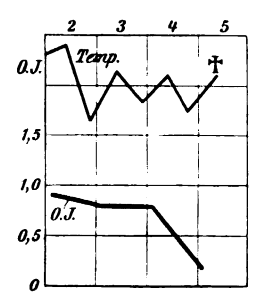


Abb. 17. Tödliche Pneumonie
Aus Wolf, Journ. of infect. dis. 3.

In letalen Fällen, in denen der Patient infolge der Ausdehnung oder der Schwere der Pneumonie stirbt, fehlt der Anstieg völlig. Der Index bleibt dauernd niedrig, fällt häufig sub finem noch weiter ab (Abb. 17). Tritt der Tod infolge einer Komplikation während oder nach der Pneumonie ein, z. B. infolge von Myokarditis, so wird nach de Marchi und Boni die Kurve dadurch nicht beeinflußt. Der Tod kann dann auch bei hohem Stande des Index erfolgen.

Tunnicliff fand bei leichten Pneumonien keine charakteristischen Änderungen, in schweren Fällen die oben beschriebenen typischen Schwankungen.

Nach Filia verläuft die opsonische Kurve bei der typischen croupösen Pneumonie der Kinder im wesentlichen ebenso wie bei den Erwachsenen. Nur sind negative und positive Phase nicht so ausgeprägt, die Kurve ist im ganzen flacher.

de Marchis und Boni haben bei Pneumonien das opsonische Vermögen des Serums gleichzeitig gegenüber Pneumo- und Staphylokokken geprüft. Sie finden bemerkenswerterweise, daß die Kurve der Staphylokokkenopsonine fast die gleichen Schwankungen aufweist wie für Pneumokokken. Nach Stuber weist auch die opsonische Kraft des Serums gegenüber Soorsporen bei der Pneumonie ganz entsprechende Schwankungen auf. Das Verhalten der Opsonine bei der Pneumonie ist also nicht oder nur zum Teil spezifisch. Man wird daher geneigt sein, die Veränderungen des Index weniger auf Schwankungen eines spezifischen Serumbestandteiles zu beziehen, als vielmehr auf solche des Komplementgehaltes. Nach älteren Untersuchungen von Gousseff über das hämolytische Alexin treten tatsächlich im Verlaufe der Pneumonie Änderungen des Komplementgehalts auf, die den opsonischen Schwankungen ähnlich sind; ein Anstieg der Alexine im Verlauf der Pneumonie mit einem Maximum zur Zeit der Krise und darauf folgendem Absinken. In letalen Fällen fehlte der Anstieg. Breton, Massol und Minet haben ebenfalls einen Anstieg des Komplements im Moment der Entfieberung gefunden.

Eine diagnostische Bedeutung kommt bei Pneumonie infolge des Mangels der Spezifität den opsonischen Untersuchungen nicht zu, vielleicht eine gewisse prognostische. Die klinischen Symptome erlauben eine raschere und zuverlässigere Beurteilung als diese serologischen Untersuchungen. Bemerkenswert bleibt aber der enge Zusammenhang zwischen klinischem Verlauf und opsonischer Kurve.

Wenn die geschilderten Veränderungen der opsonischen Kurve nach den bisherigen Untersuchungen im wesentlichen unspezifischer Natur sind, so fehlt es doch nicht an spezifischen Veränderungen der phagocytosebefördernden Antikörper. Klemperer und Neufeld haben schon vor langer Zeit nachgewiesen, daß das Rekonvaleszentenserum der Pneumoniker schützende Kraft gegen die Pneumokokkeninfektion der Mäuse besitzt. Neufeld fand weiter, daß das Serum von Tieren, die gegen Pneumokokken immunisiert sind, spezifische thermostabile phagocytosebefördernde Antikörper (Bakteriotropine) enthält und nahm an, daß auch im Rekonvaleszentenserum derartige Stoffe enthalten sind. Böttcher und Boni fanden nun tatsächlich im Serum der Pneumoniker fast regelmäßig derartige Antikörper, Strouse wenigstens mitunter. Ihre Bildung beginnt anscheinend einige Zeit vor der Krise, erreicht mit der Krise ihr Maximum, später fällt der Gehalt an Tropinen wieder ab. Die Tropine sind aber anscheinend noch nachweisbar, wenn die Opsoninkurve bereits wieder zur Norm zurückgekehrt ist. Von Interesse ist die Frage, ob das Auftreten der Antikörper eine ursächliche Bedeutung für das Zustandekommen der Krise hat. Die bisherigen nach der üblichen Technik ausgeführten Untersuchungen erlauben ein Urteil in dieser Beziehung kaum, da sie mit avirulenten oder wenig virulenten Pneumokokken angestellt

sind. Die Pneumonie wird aber durch virulente Kokken hervorgerufen, und auch zur Zeit der Krise und selbst danach haben die Pneumokokken ihre Virulenz nicht eingebüßt. Tchistovitch, Luetscher fanden bei Lungenpunktionen auch nach der Krise noch lebende, virulente Pneumokokken. Nur Antikörper, die auch auf virulente Pneumokokken einen Einfluß haben, könnten daher zur Erklärung der Krise herangezogen werden. Die Versuche von Neufeld und Böttcher sind mit virulenten Kokken ausgeführt worden. Sie zeigten, daß das Serum von Pneumonikern zur Zeit der Krise und danach fast immer spezifische gegen hoch virulente Pneumokokken wirksame Antikörper enthält. Strouse fand die bakteriotropen Antikörper allerdings nur gegen wenig virulente Pneumokokken wirksam, vollvirulente und speziell die aus dem betreffenden Krankheitsfall selbst gezüchteten Pneumokokken wurden nicht phagocytiert. Neufeld und Händel nehmen an, daß tatsächlich die Krise durch eine plötzlich einsetzende starke Phagocytose infolge der Einwirkung der spezifischen Bakteriotropine zustande kommt. Um die etwaige Bedeutung der Tropine für den Eintritt der Krise weiter prüfen zu können, wäre es wichtig, festzustellen, ob beim Pneumoniker zur Zeit der Krise tatsächlich eine starke Phagocytose der Pneumokokken in der Lunge eintritt oder nicht. Im Sputum fand Böhme auch nach der Krise keine Phagocytose. Das läßt aber noch keinen Schluß auf die Verhältnisse in der erkrankten Lunge selbst zu. Rosenow untersuchte das Lungenpunktat in verschiedenen Stadien der Pneumonie. Im Anfang der Krankheit waren stets sehr reichlich freiliegende Pneumokokken im Punktat nachweisbar. In späteren Stadien lag ein kleiner Teil der Pneumokokken intracellulär und zeigte deutliche Degenerationserscheinungen, die Mehrzahl der Kokken lag aber frei. Nach der Krise verminderte sich die Zahl der Pneumokokken sehr stark, ohne daß dabei ausgesprochene Phagocytose bemerkt werden konnte. Das Problem der Krise erscheint danach nicht als völlig gelöst.

Die Freßfähigkeit der Leukocyten während der Pneumonie weist Änderungen auf. Eine anscheinende Herabsetzung (Potter und Krumwiede, de Marchis) kann wenigstens z. T. durch die Vermehrung der Leukocyten bedingt sein. Nach der Krise ist die Freßfähigkeit häufig gesteigert. de Marchis prüfte fortlaufend die Freßfähigkeit der Pneumonikerleukocyten im eigenen Serum, den sog. „opsono-cytophagischen Index“, und fand hier die gleichen Schwankungen wie bei Verfolgung des opsonischen Index, z. T. erschienen sie noch stärker ausgeprägt.

Staphylomykosen.

Die verschiedenen Stämme zeigen annähernd die gleiche Phagocytierbarkeit. Die Sera verschiedener normaler Personen stimmen nach den Untersuchungen der Wrightschen Schule in ihrem Verhalten nahe überein. Potter, Ditman und Bradley, Glynn und Cox, Coenen, Strubell, Busse bestätigen diese Angaben. Strubell fand 81 Proz. der Indexwerte zwischen 0,9 und 1,1; 97 Proz. zwischen 0,8 und 1,2.

Simon, Saathoff, Potter, Thomas, Park und Biggs, Böhme fanden z. T. stärkere Abweichungen. Auch Wright (nach einer mündlichen Mitteilung) hat gelegentlich stärkere Abweichungen beobachtet, die er darauf bezieht, daß fast alle Menschen häufigen Staphylokokkeninfektionen ausgesetzt sind.

In der Gravidität und im Puerperium sollen bei Gesunden starke Abweichungen von der Norm zu beobachten sein (Guggisberg, Heynemann und Barth).

Für die chronischen lokalisierten Staphylokokkenerkrankungen der Haut, besonders für die Furunculose, gab Wright ursprünglich einen subnormalen Index als charakteristisch an. Aber die Werte seiner eigenen Fälle liegen größtenteils dicht um 0,8, häufig etwas darüber, also noch an der Grenze des Normalen. Strubell fand bei chronischer Furunculose und Acne häufig (in 59 Proz.) abnorme Indexwerte, meist subnormale. Er setzt allerdings die Grenzen für die normalen Werte sehr eng, 0,9 bis 1,1. Ich glaube, daß gerade gegenüber Staphylokokken auch bei Normalen oft erheblich außerhalb dieser Grenzen liegende Werte vorkommen. Clarke Begg findet ebenfalls bei lokalen Staphylomykosen niedrige Werte Wechselmann und Michaelis sahen bei multiplen Abscessen der Säuglinge fast immer subnormale Indices, erwähnen aber nicht, daß auch bei normalen Säuglingen der Index meist niedrig ist. Guggisberg fand bei chronischer Mastitis Werte zwischen 0,7 und 0,9, Potter bei chronischen Staphylomykosen meist normalen Index.

Die Untersuchungen lassen wohl erkennen, daß bei chronischen Staphylokokkenerkrankungen der Index im allgemeinen niedriger ist als der Durchschnitt der normalen Indices; die Abweichung ist aber meist nur gering, sehr viele Werte fallen innerhalb der Grenzen, die man noch als normal bezeichnen muß.

Bei chirurgischen Staphylomykosen, die gewöhnlich akutere Krankheitserscheinungen darbieten, finden sich nach Coenen und Schmidt meist übernormale Werte. Maiocchi, der 30 chirurgische, meist akute Staphylokokkenerkrankungen fortlaufend opsonisch untersuchte, fand zu Beginn der Erkrankung subnormale oder normale Werte, die nach der Incision rasch anstiegen und im Laufe der Rekonvaleszenz wieder zur Norm zurücksanken.

Heynemann und Barth, Böhme sahen bei Staphylokokkenerkrankungen zwar häufiger abnorme Indexwerte als bei Gesunden und andersartigen Erkrankungen, fanden aber auch bei letzteren mitunter abnorme Werte. Auch Potter, Ditman und Bradley machen auf die Abweichungen des Staphylokokkenindex bei Krankheiten aufmerksam, die nicht durch Staphylokokken hervorgerufen werden. Much fand bei einer Staphylokokkensepsis stark springende Werte, wie sie von Wright als charakteristisch für infektiöse Allgemeinerkrankungen angegeben werden.

Injektionen von abgetöteten Staphylokokken geben nach Wright die typischen Inokulationskurven. Wechselmann und Michaelis sahen regelmäßig negative und positive Phasen nach der Injektion,

Böhme erhielt ähnliche Kurven. Clarke Begg, Maiocchi bestätigen, daß der Index durch die Vaccination ansteigt, vorangehende negative Phasen vermißten sie meist. Potter vermißte häufig wesentliche Veränderungen des Index durch die Vaccination.

Eine diagnostische Bedeutung kann der Bestimmung des opsonischen Index bei Staphylokokkenerkrankungen daher i. A. nicht zugesprochen werden. Bei der leichten Erkennbarkeit der Staphylokokkenerkrankungen besteht ein Bedürfnis nach einer serologischen Methode kaum.

Eine Beziehung zwischen opsonischem Index und klinischem Verhalten läßt sich insofern wohl erkennen, als bei Erkrankungen mit anfangs subnormalem Index dieser durch die Vaccination meist gesteigert wird und gleichzeitig die Heilung erfolgt. Aber von einer unbedingten Regel kann man hier nicht sprechen. Ein hoher Index schützt nicht vor einem Rückfall (Wright), eine frische Aussaat der Furunculose kann bei hohem Stande des Index erfolgen (Whitfield). Andrerseits heilt mancher Fall auch ohne Indexsteigerung ab, in andern steigt zwar der Index unter dem Einfluß der Vaccination, aber die Heilung bleibt aus.

Streptokokken-Infektionen.

Viele — besonders virulente — Streptokokkenstämme sind gar nicht oder nur wenig phagocytabel. Die Wahl geeigneter Stämme stößt weiter dadurch auf Schwierigkeiten, daß die meisten Streptokokken in Ketten wachsen, die selbst durch längeres Schütteln oder Verreiben nur schwer zu trennen sind.

Der Index normaler Sera liegt nach dem Berichte der Wrightschen Schule, nach Banks, Schiffmann und Kohn zwischen 0,8 und 1,2. Böhme und Traugott, Heynemann und Barth fanden den Spielraum größer, etwa 0,7 bis 1,3. Simonds fand bei normalen Kaninchen Werte zwischen 0,76 und 1,4.

Meakins untersuchte 8 Fälle von akuten Streptomykosen. Seine Resultate sind allerdings nicht mit den andern opsonischen Untersuchungen vergleichbar, da er die Verdünnungsmethode Kliens anwandte, die im wesentlichen nur die Immunopsonine bestimmt. Er fand bei allen Streptokokkeninfektionen eine starke Steigerung der spezifischen phagocytosebefördernden Antikörper, aber nur gegenüber dem aus dem Krankheitsprozeß gezüchteten Streptokokkenstamm.

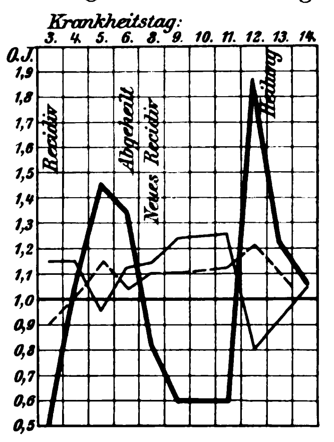
Eine größere Anzahl von Untersuchungen ist dem Verhalten der Streptokokken-Opsonine beim Puerperalfieber gewidmet.

Guggisberg, Heynemann und Barth erörtern die Frage, ob der Gravidität und dem Puerperium ein Einfluß auf den opsonischen Index zukommt. Sie finden bei gesunden Schwangeren und Wöchnerinnen erheblich größere Schwankungen gegenüber Streptokokken als bei Normalen. Nach Heynemann und Barth ist der Index gegenüber Streptokokken bei solchen puerperalen Infektionen, die nicht durch Streptokokken verursacht sind, meist innerhalb der Grenzen 0,7 bis 1,3; bei Streptokokkeninfektionen dagegen in 12 von 25 Fällen außerhalb dieser Grenzen. Much,

Much und Zoeppritz, Robbers, Schiffmann und Kohn fanden bei fortlaufender Untersuchung des Streptokokkenindex in Fällen von puerperaler Streptokokkeninfektion große Schwankungen nach oben und nach unten. Much, Zoeppritz betonen daraufhin die diagnostische Bedeutung der Indexbestimmung bei puerperalen Infektionen. Schiffmann und Kohn finden dagegen ähnliche Schwankungen auch gegenüber Staphylokokken, die ätiologisch für die Erkrankung nicht in Betracht kamen. Auch Robbers beobachtete Schwankungen gegenüber andern Bakterienarten, die allerdings geringer waren als die gegenüber Streptokokken.

Potter und Krumwiede vermißten bei fortlaufender Bestimmung des Index in 2 Fällen von Streptokokkensepsis Schwankungen des Index völlig.

Erysipel. Tunnicliff und Mac Cririck haben eine größere Anzahl von Erysipelfällen fortlaufend untersucht. Tunnicliff fand zu Beginn der Erkrankung fast immer subnormale Werte des Index gegenüber Streptokokkus pyogenes. Mit dem Abfall der Temperatur stieg der Index auf übernormale Werte (1,4 bis 4,4) an, um dann bald wieder zur Norm abzusinken. Mac Cririck findet ebenfalls anfangs geringere, später etwas höhere Werte, doch sind die Ausschläge bei ihm nur gering und in einzelnen Fällen oft recht unregelmäßig. Auch Johnson beobachtete zu Beginn der Erkrankung niedrige Indexwerte Tunnicliff und Mac Cririck regelmäßig (0.65 bis 0,9). Übereinstimmend beobachteten ein erhebliches Absinken des Index bei jedem Rezidiv. Wiederaufflackern des klinischen Prozesses, Temperaturanstieg und Indexabfall gehen Hand in Hand. Mit der Besserung der klinischen Symptome, steigt auch bei den Rezidiven der Index wieder an und fällt später zur Norm zurück (Abb. 18). Die Kurve der Immunopsonine, wie sie durch Untersuchung des inaktivierten oder des verdünnten Serums gewonnen wird, verläuft im wesentlichen ebenso wie bei Prüfung des aktiven Serums, die Ausschläge noch oben sind aber noch ausgeprägter. Nach Tunnicliff sind die Indexschwankungen gegenüber Streptokokken spezifisch; mit Staphylo- und Pneumokokken wurden normale Werte erhalten. Verschiedene Stämme von Streptococcus pyogenes verhielten sich gleichmäßig. Mit Streptococcus viridans dagegen wurden keine Schwankungen erhalten.



— Ops. Ind. geg. Streptokokken.
— do. geg. Staphylokokken.
--- do. geg. Pneumokokken.

Abb. 18. Recidivierendes Erysipel.
Nach Tunicliff. Journ. of infect. dis. 5.

Diagnostische und prognostische Bedeutung des opsonischen Index läßt sich im allgemeinen aus den Kurven nicht ableiten.

Polyarthritis. Tunnicliff hat 18 Fälle von typischer Polyarthritis rheumatica fortlaufend gegenüber Streptokokken untersucht. Der Index zeigte typische Schwankungen und fiel bei jedem neuen Schube der Er-

krankung auf subnormale Werte ab, stieg beim Nachlassen der Symptome auf übernormale Werte an und näherte sich mit der Heilung dem Normalwerte. Verschiedene Stämme des Streptococcus pyogenes und des sog. Micrococcus rheumaticus wurden in gleicher Weise beeinflußt. Die Indices gegen Pneumo- und Staphylokokken hielten sich dagegen meist in normalen Grenzen. Die Schwankungen bei Polyarthritits äußern sich nach Tunnicliff also in spezifischer Weise gegen Streptokokken und sprechen für engere Beziehungen zwischen diesen Keimen und der Polyarthritis.

Scharlach. Banks, Tunnicliff, McCririck und Anderson haben fortlaufende tägliche Bestimmungen des opsonischen Index gegenüber Streptokokken bei Scharlach gemacht in der Annahme, daß bei dieser Erkrankung den Streptokokken eine gewisse Bedeutung — wenn auch nur im Sinne einer Mischinfektion — zukommt. Auch von Jochmann und Michaelis und Boughton liegen Bestimmungen vor. Die Resultate der verschiedenen Beobachter weichen im einzelnen ziemlich stark voneinander ab, auch die verschiedenen Fälle eines bestimmten Untersuchers verhalten sich mitunter recht ungleichmäßig. Übereinstimmunng besteht insofern, daß zu Beginn der Erkrankung der Index meist unter 1 liegt und daß er späterhin ansteigt; die Schwankungen sind jedoch nur geringfügig. In schweren, im akuten Stadium zum Tode führenden Fällen ist der Index dauernd niedrig gefunden worden. Bei komplizierender Nephritis ist der Index entweder von Beginn der Erkrankung an niedrig geblieben oder er sinkt mit dem Eintritt der Nephritis auf subnormale Werte ab. Auch der Eintritt einer Otitis oder Lymphadenitis ist meist von einem Abfall des Streptokokkenindex begleitet. Das gleiche ist nach Banks bei Eintritt eines Rezidivs der Fall. Die Polyarthritis scarlatinosa soll keinen Einfluß auf die Streptokokkenkurve ausüben.

Tunnicliff prüfte das Verhalten der Opsonine auch gegen andere Bakterienarten (Pneumo- und Staphylokokken). Der opsonische Index verhielt sich hier annähernd normal. Die geschilderten Schwankungen des Index gegenüber Streptokokken sind danach als spezifisch anzusehen. Die aus dem betreffenden Scharlachfall gezüchteten Streptokokken und Laboratoriumsstämme von Streptococcus pyogenes verhielten sich der opsonischen Kraft der Scharlachsera gegenüber gleichartig.

Die typischen und angeblich spezifischen Änderungen des Index gegen Streptokokken bei Nephritis, Otitis, Adenitis postscarlatinosa lassen auf einen Zusammenhang dieser Komplikationen mit einer Streptokokkeninfektion denken. Für Otitis und Adenitits läßt sich dieser Zusammenhang meist auch klinisch nachweisen. Eine praktische — diagnostische oder prognostische — Bedeutung kommt den Indexbestimmungen bei Scharlach nicht zu.

Meningitis.

Viele Meningokokkenstämme zeigen ausgesprochenste Spontanphagocytose. Meningokokkenkulturen enthalten oft zum großen Teil degenerierte, nur schlecht färbbare Kokken, die eine genaue Auszählung unmöglich machen. Doch lassen sich diese Schwierigkeiten meist durch Verwendung

frisch herausgezüchteter Kulturen überwinden, die nur kurze Zeit, etwa 8 Stunden, bebrütet sind. Die einzelnen Kokken sind dann meist gut erhalten, und die Spontanphagocytose ist gering.

Während der Meningitisepidemien der letzten Jahre sind in England ausgedehnte Erfahrungen über das Verhalten der Meningokokken-Opsonine gesammelt worden. Houston und Rankin untersuchten 1907 114 Fälle in Belfast, Mac Gregor ca. 50 Fälle in Glasgow. Nach ihren übereinstimmenden Untersuchungen ist der Opsoningehalt während der ersten Tage der Meningitis normal oder subnormal; nach dem 5. Krankheitstage ist er dagegen fast immer ausgesprochen erhöht (nach Mac Gregor in 97 Proz.), auch in den letalen Fällen. Die Phagocytose ist dann oft so stark, daß ein Blick ins Mikroskop zur Erkennung genügt. Ihr Maximum erreichen die Opsonine etwa in der 2. oder 3. Woche. Chronische Fälle zeigen ebenfalls erhöhten Index, und zwar um so stärker, je heftiger der Beginn der Krankheit war. In der Rekonvaleszenz sinkt die opsonische Kurve meist bald wieder, mitunter bleibt sie aber auch noch lange auf der Höhe. Vielleicht handelt es sich in solchen Fällen um Bacillenträger. Meist hat bei erhöhtem Opsoningehalt das Serum auch deutliche agglutinierende Wirkung, jedoch nicht immer.

Bei 10 normalen Menschen schwankte der Index nach Mac Gregor nur zwischen 0,8 und 1,3. Eine größere diagnostische Bedeutung kommt trotzdem der Indexbestimmung bei der Meningitis auch nach Mac Gregor kaum zu, da die Lumbalpunktion zuverlässigere Resultate gibt. Prognostische Schlüsse aus der Indexbestimmung sind nicht möglich. Fälle mit hohem Index können sterben, solche mit niedrigem Index sich erholen.

Den stark positiven Ausfall der opsonischen Reaktion bei Meningitis beobachteten auch Davis, Taylor, Much, Böhme.

Durch Erhitzen verlieren die Patientensera einen Teil ihrer opsonischen Fähigkeit, sie sind aber auch dann erheblich wirksamer als normales inaktiviertes Serum (Houston und Rankin, Böhme).

Die Cerebrospinalflüssigkeit Meningitiskranker hat keine oder doch nur eine geringe opsonische Wirkung auf Meningokokken.

Ähnlich wie bei Typhusbacillenträgern ist auch bei Meningokokkenträgern der Gehalt an spezifischen Opsoninen erhöht gefunden worden (Cathoire).

Gonokokken-Infektionen.

Opsonische Untersuchungen mit Gonokokken begegnen den gleichen Schwierigkeiten wie mit Meningokokken, vielleicht in noch höherem Maße, nämlich der starken Spontanphagocytose und der schlechten Färbbarkeit. Junge Kulturen frisch herausgezüchteter Stämme pflegen auch hier das geeignete Material zu liefern. Hamilton und Cooke bestätigen Wrights Angabe, daß der opsonische Index Normaler meist zwischen 0,8 und 1,2 liegt. Butler und Long finden dem gegenüber auch bei Normalen starke Schwankungen. Bei Kindern mit frischer oder akuter Vulvovaginitis ist nach Hamilton und Cooke der Index erniedrigt (0,3 bis 0,8). Butler und Long bestätigen letztere Angaben. Nach

Cole und Meakins und le Play ist auch bei gonorrhoischer Arthritis bzw. fieberhafter Allgemeininfektion der Index in nicht vaccinierten Fällen erniedrigt. Eyre und Stewart geben dagegen an — und das ist wahrscheinlicher —, daß akute fieberhafte gonorrhoische Infektionen häufig starke Schwankungen aufweisen. Potter, Ditman und Bradley, Irons vermißten gesetzmäßige Veränderungen des Index bei gonorrhoischen Infektionen.

Vaccinationen erzeugen nach übereinstimmendem Urteil Steigerungen des Index, mitunter nach vorangehender negativer Phase. Die mitgeteilten Kurven verlaufen allerdings durchaus nicht immer gesetzmäßig. Mit Eintritt der Heilung stellt der Index sich auf normale Werte ein, häufig nachdem er vorher längere Zeit übernormal gewesen ist (Churchill und Soper, Hamilton und Cooke).

Nach Wright lassen sich bei gonorrhoischer Arthritis durch Massage, Stauung künstliche Autoinokulationen hervorrufen, die die bekannten charakteristischen Schwankungen der opsonischen Kurve geben und differentialdiagnostisch verwertbar sind. Reiter, Irons bestätigen die diagnostische Bedeutung opsonischer Bestimmungen bei der gonorrhoischen Arthritis.

Die Resultate sind im ganzen wenig übereinstimmend. Das liegt größtenteils wohl an den technischen Schwierigkeiten, die das Arbeiten mit den leicht ihre Färbbarkeit verlierenden und zu starker Spontanphagocytose neigenden Gonokokken macht.

Typhus.

Die Untersuchungen über Typhusopsonine stießen zuerst auf Schwierigkeiten, wohl weil viele Typhusstämme durch aktives unverdünntes Serum stark aufgelöst werden. Der Grad der Phagocytose kann in solchen Fällen nicht geschätzt werden.

Breton und Petit glaubten so feststellen zu können, daß bei Typhus der Opsoningehalt gegenüber Typhusbacillen dauernd erniedrigt sei. Leishman, Harrison, Smallmann, Tulloch erhielten keine sicheren Ergebnisse, ebenso Clark und Simonds. Die späteren Untersucher inaktivierten das Serum vor dem opsonischen Versuch (Clark und Simonds, Hamilton) oder verdünnten es (Klien, Böhme). Z. T. erhielten sie auch mit aktivem Vollserum gute Resultate; wahrscheinlich wurden dann Stämme benutzt, die gegen die Bakteriolyse weniger empfindlich waren. Trotz der verschiedenartigen Methodik sind die Resultate der verschiedenen Untersucher im allgemeinen recht gleichartig. Die ausgedehntesten Untersuchungen über den Verlauf der opsonischen Kurve während der Erkrankung verdanken wir Milhit, der über 100 Typhusfälle großenteils fortlaufend verfolgte. Während der Inkubation (Laboratoriumsinfektion) und der ersten Krankheitstage läßt der Index keine sicheren Abweichungen von der Norm erkennen. Die zu erwartende negative Phase fehlte entweder oder trat nur angedeutet auf. Nach den ersten Krankheitstagen steigt er allmählich an und erreicht mit dem 10. Tage

etwa Werte um 2. Während der Fieberperiode steigt er langsam weiter; mitunter ist — besonders im amphibolen Stadium — der Anstieg von Schwankungen unterbrochen. Mit dem Schwinden des Fiebers setzt meist ein nochmaliger rascher und hoher Anstieg ein; auf der erreichten Höhe hält sich die Kurve dann für einige Zeit. In den ersten 2 Monaten der Rekonvaleszenz sinkt der Index langsam ab, später rascher und erreicht nach etwa 4 bis 5 Monaten wieder die Norm (Abb. 19). Andere Untersucher haben mitunter einen wesentlichen rascheren Abfall in der Rekonvaleszenz gesehen. Rekrudeszenzen und Rückfälle bewirken in ihrem Beginne stets eine plötzliche Senkung der Kurve, die im weiteren Verlauf dann das gleiche Verhalten zeigt, wie bei der ersten Infektion (Abb. 20). Sehr leichte Typhusfälle weisen meist nur geringe Indexsteigerungen auf. Das gilt auch für den kindlichen Typhus, der ja meist leichter verläuft als der der Erwachsenen. Die Höhe des opsonischen Index ist also kein Maßstab für den Resistenzgrad des Individuums.

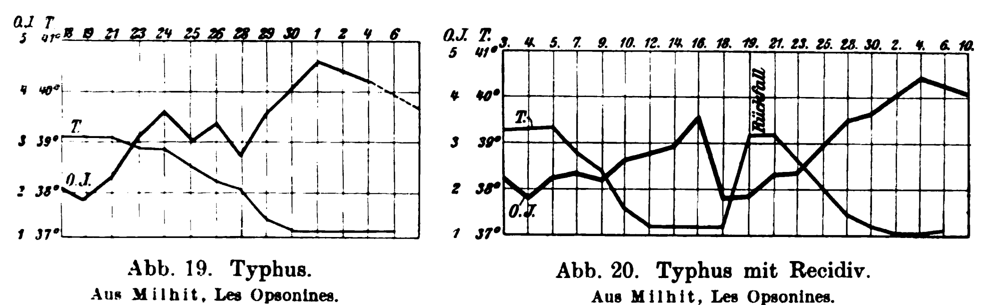


Abb. 19. Typhus.
Aus Milhit, Les Opsonines.

Abb. 20. Typhus mit Recidiv.
Aus Milhit, Les Opsonines.

Im allgemeinen zeigt also die opsonische Kurve beim Typhus ein ähnliches Verhalten wie die der Agglutinine, wenn auch im einzelnen oft erhebliche Abweichungen bestehen.

Bei Perforationen (4 Fälle) beobachtet Milhit regelmäßig ein plötzliches starkes Absinken der Opsonine. Darmblutungen bleiben dagegen ohne Einfluß auf die Opsoninkurve.

Injektion von Chantemesseschem Antityphusserum — das opsonische Amboceptoren enthält — steigert den Opsoningehalt bei Typhuspatienten. Die medikamentöse Behandlung läßt keinen sicheren Einfluß auf die opsonischen Kurven erkennen.

Bei Patienten, die früher Typhus gehabt haben, ruft eine anderwertige (nicht typhöse) Infektion einen Wiederanstieg der Opsonine hervor. (Auf das gleiche Verhalten der Agglutinine usw. hat v. Leube wiederholt hingewiesen.)

Der Verlauf der opsonischen Kurve ergibt also manchen interessanten Einblick in die Pathologie der Erkrankung, prognostische Schlüsse sind nach Milhit dagegen aus ihr nur unter Verwertung aller klinischen Symptome zu ziehen. Für die diagnostische Verwertung ist das Verhalten der Krankensera zu beachten, die nicht von Typhuspatienten stammen. Milhit findet bei 50 fiebernden, nicht typhösen Kranken Indexwerte zwischen 0,6 und 2,8 (zwischen 2,0 und 2,8 lagen allerdings nur 3 Sera).

Mit größerer Sicherheit würde man danach erst aus Indexwerten von 3 und mehr, mit Wahrscheinlichkeit etwa bei Werten von 2 ab auf eine typhöse Infektion schließen können. Ein dauernder Index unter 1,2 spricht gegen Typhus. Häufig (in ca. 50 Proz.) gab die Agglutinationsprobe bereits sichere Resultate, während die opsonische Untersuchung noch versagte. Mitunter allerdings fiel auch diese positiv aus bei noch negativer Agglutinationsreaktion.

Die älteren Untersuchungen von Aaser, Böhme, Sisto, Achard und Foix über den Verlauf der opsonischen Kurve fügen sich den Angaben von Milhit gut an. Neufeld und Hüne haben nachgewiesen, daß das inaktivierte Serum von Typhus- und Paratyphus-Rekonvaleszenten die Phagocytose beträchtlich steigern kann, Böhme bestätigte diesen Befund.

Clark und Simonds fanden bei ihren Untersuchungen mit inaktivem Serum von Typhuspatienten keine Regelmäßigkeit im opsonischen Verhalten gegenüber Typhusbacillen. Die Sera gaben aber mit Paratyphusbacillen opsonische Kurven, die vollständig den sonst mit Typhusbacillen beobachteten entsprachen. Man muß hier vielleicht an die Verwendung eines refraktären Typhusstammes bei gleichzeitiger starker „Mitopsonierung" von Paratyphusbacillen denken. Es ist übrigens zu bemerken, daß spätere Untersuchungen aus dem gleichen Laboratorium (Hamilton) über opsonische Befunde bei Bacillenträgern Resultate ergaben, die völlig mit den Befunden anderer Autoren in Einklang stehen.

Much betont die große diagnostische Bedeutung der Opsoninbestimmung bei Typhus und Paratyphus. Er hält die opsonische Methode hier für wichtiger als die Agglutination. Im Beginne der Typhus- und Paratyphusinfektion findet er oft subnormale Indexwerte als Ausdruck einer negativen Phase. Derartige Befunde zu einer Zeit, wo die anderen diagnostischen Methoden größtenteils noch versagen, wären sehr bedeutungsvoll. Demgegenüber sei aber darauf hingewiesen, daß andere Autoren bei Gesunden und nichttyphösen Kranken z. T. Werte fanden, die erheblich die Grenzen 0,8 und 1,2 überschritten. Milhit fand, wie erwähnt, Werte zwischen 0,6 und 2,8. Rolly fand ebenfalls starke Abweichungen. Böhme fand bei 29 Gesunden und nichttyphösen Kranken den Index meist zwischen 0,7 und 1,3, mehrmals aber wurden (in wiederholten Versuchen) auch sehr niedrige Werte 0,1 bis 0,3 beobachtet und einmal 8. Mit der diagnostischen Verwertung „subnormaler" Werte muß man danach sehr vorsichtig sein. Eine allgemeine Überlegenheit der opsonischen Typhusdiagnose gegenüber der Agglutinationsdiagnose konnte Böhme nicht feststellen, vereinzelt fand er allerdings Fälle, wo bei negativer Widalscher Reaktion die opsonische Reaktion zweifellos positiv war. Allgemeine Gesetze dafür, welche Werte noch als normal, welche als pathologisch zu bezeichnen sind, wird man kaum aufstellen können. Die angewandte Methode und die Technik des einzelnen sprechen dabei stark mit. Jedenfalls wird man die normalen Grenzen bei Typhus weiter setzen müssen als etwa bei Tuberkulose. Nur Werten, die erheblich von der Norm abweichen, dürfte eine entscheidende Bedeutung zukommen.

Bei Paratyphen und Fleischvergiftung findet man ebenfalls meist einen charakteristischen starken Anstieg der Opsonine gegenüber Paratyphus (Aaser, Much, Böhme).

In vielen Fällen erscheint die gesteigerte opsonische Wirkung bei Typhus und Paratyphus streng spezifisch (Much), d. h. Typhussera zeigen gesteigerte opsonische Wirkung nur gegenüber Typhusbacillen, Paratyphussera nur gegenüber Paratyphusbacillen. Mitunter greift die Wirkung aber deutlich auf die andere Bakterienart über, wir finden eine Mitopsonierung, entsprechend der Mitagglutination (Zoeppritz, Clark und Simonds, Hamilton).

Eine praktische Bedeutung ist der opsonischen Untersuchung von Gaethgens und Hamilton für die Entdeckung von Bacillenträgern zugesprochen worden. In 21 von 22 Fällen war der Index bei Bacillenträgern wesentlich erhöht. Bei beiden Autoren zeigte sich hier die opsonische der Agglutinationsprüfung überlegen. Hamilton fand unter 23 Fällen von Infektionen der Gallenwege durch den kulturellen Ncahweis 7 Typhusträger. Traten bei diesen Trägern akute Erscheinungen auf, eine Cholecystitis acuta oder ein Leberabsceß, so war der Typhusbacillenindex zunächst niedrig und stieg erst in der Rekonvaleszenz. Es scheinen hier also ähnliche Verhältnisse vorzuliegen wie bei einem Typhusrezidiv.

Koliinfektionen.

Schottmüller und Much haben eine Epidemie von akuten Gastroenteritiden beschrieben, bei der sie in den Stuhlentleerungen regelmäßig ein Bact. coli haemolyticum fanden. Die Sera der Patienten gaben stets abnorme Indices gegenüber diesen Bakterien, während mit anderen Kolistämmen normale Werte erhalten wurden. Schottmüller und Much sehen in diesem Befund eine Stütze ihrer Anschauung, daß das Bact. coli hämolyticum eine ätiologische Bedeutung bei dieser Erkrankung hat. Kotzenberg und Much untersuchten das opsonische Verhalten des Serums gegenüber den aus dem Eiter gezüchteten Bakterien bei 21 Fällen von Perforationsperitonitis. In fast allen Fällen (20) zeigte das Serum pathologische Abweichungen gegenüber Kolibacillen, die auch regelmäßig aus dem Eiter gezüchtet wurden. In 4 Fällen wurden auch andere Keime des Eiters (Staphylo-, Streptokokken u. a.) in pathologischer Weise beeinflußt. Kotzenberg und Much glauben daraus auf die Bedeutung der Koliinfektion für das Zustandekommen der Peritonitis schließen zu können.

Der Opsoningehalt Normaler und solcher Kranker, die nicht an einer Koliinfektion leiden, schwankt nach Dudgeon, Böhme, Wulff innerhalb ziemlich weiter Grenzen. Bei chronischen Koliinfektionen der Harnwege fanden Dudgeon, Bauer den Gehalt fast immer niedrig. Durch Vaccination sind starke Anstiege zu erzielen (Dudgeon, Böhme, Bauer). Wulff vermißte diese allerdings bei therapeutischen Vaccinationen, sah sie aber bei injizierten Tieren und bei gesunden Menschen nach Injektion großer Dosen. Bei fieberhafter Pyelitis finden sich mitunter starke spontane Steigerungen des Index (Wright, Böhme).

Im cystitischen Urin ist die Phagocytose gering, entsprechend dem geringen Eiweiß- und Opsoningehalt des Urins. Bei heftigeren entzündlichen Erscheinungen mit vermehrtem Eiweißgehalt beobachtet man mitunter etwas stärkere Phagocytose.

Rotz.

Müller, Gaethgens und Aoki haben das Verhalten der Opsonine, Agglutinine und komplement bindenden Antikörper im Verlaufe der experimenteller Rotzinfektion des Pferdes verfolgt. Während 46 normale Pferde gegenüber Rotzbacillen annähernd gleichen Opsoningehalt aufwiesen, sank bei den infizierten Tieren der Opsoningehalt zunächst ab, um dann wieder auf annähernd normale Werte zu steigen. Im weiteren Verlauf der Krankheit traten zeitweise übernormale Werte auf. Sub finem sank der Opsoningehalt stets unter die Norm. Die anderen Antikörper ließen regelmäßig eine Steigerung erkennen. Die anfängliche negative Phase und die terminale Senkung fehlten aber zum Teil.

Cholera.

Amako hat in sorgfältigen ausgedehnten Untersuchungen das Verhalten der Opsonine, Agglutinine, Lysine bei der Cholera fortlaufend untersucht. Er wendet zu den opsonischen Versuchen die Verdünnungsmethode an; die Prüfung des konzentrierten Serums läßt häufig eine Steigerung der phagocytosebefördernden Antikörper nicht erkennen, wo diese im verdünnten Serum sehr deutlich ist. Amako findet im Beginn der Erkrankung während des akuten Stadiums stets eine deutliche Verminderung aller Antikörper, eine negative Phase. Ihre Dauer hängt von der Schwere der Erkrankung ab. Etwa übereinstimmend mit dem Eintritt der klinischen Besserung steigen die Antikörper über die Norm an, erreichen ein Maximum in der 2. Woche und fallen dann langsam wieder ab (Abb. 21).

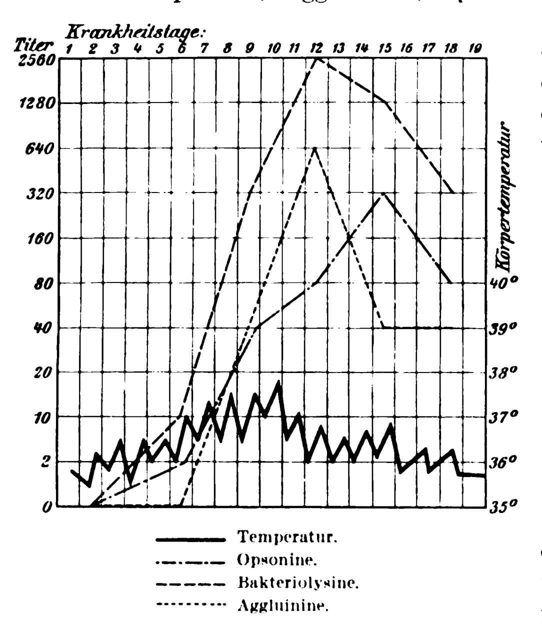


Abb. 21. Verlauf der Antikörperkurve bei der Cholera.

Aus Amako, Zentralbl. f. Bakteriol. 48.

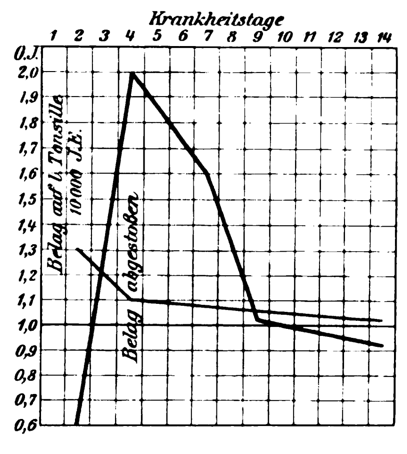
In den akut tödlichen Fällen bleibt der Antikörpergehalt dauernd vermindert. Tritt der Tod erst später ein, so können vorübergehend leichte Antikörpersteigerungen auftreten, aber auch hier bleibt der Antikörpergehalt i. A. niedrig, ist besonders sub finem niedrig.

Ein eigentümliches Verhalten zeigen die Antikörper beim sog. Choleratyphoid, jener Erkrankungsform, bei der sich an das akute Stadium länger dauernde typhusähnliche Erscheinungen anschließen. Nach Amako

folgt hier auf eine langwährende negative Phase ein Anstieg der Bakteriolysine, während die Kurven der Agglutinine und Opsonine niedrig bleiben; Amako denkt daran, daß ein akutes Freiwerden von Endotoxinen durch die Wirkung der Bakteriolysine die Ursache der typhösen Erscheinungen sein könne.

Diphtherie.

Ruth Tunnicliff in Hektoens Laboratorium hat das Verhalten der Opsonine im Verlauf der Diphtherie einer eingehenden Untersuchung unterworfen. Bei 14 Fällen wurden tägliche Indexbestimmungen ausgeführt. Wright hatte nach seinen ersten Untersuchungen geglaubt, daß Diphtheriebacillen überhaupt nicht der opsonischen Wirkung zugänglich seien. Diese Ansicht ist irrtümlich. Wahrscheinlich hat Wright Stämme mit sehr starker Spontanphagocytose benutzt, wie man sie sehr häufig bei Diphtheriebacillen findet. Daneben finden sich aber auch Stämme, die in Kochsalzlösung und inaktivem Serum nicht, in aktivem Serum dagegen deutlich phagocytiert werden. (Tunnicliff, Reque.) Der Index gesunder Erwachsener gegenüber Diphtheriebacillen schwankt nach Tunnicliff nur zwischen den Grenzen 0,8 und 1,2. Bei Diphtheriepatienten fand Tunnicliff im Beginn der Erkrankung meist subnormale Werte (0,3 bis 0,7). Diese negative Phase ist von verschiedener Dauer, je nach der Schwere des Falles. Das Verschwinden der Membranen und die klinische Besserung gingen stets mit einem Anstieg der opsonischen Kurven einher, bis auf Werte von 1,9 als Durchschnitt (s. Abb. 22). Innerhalb von 2 bis 9 Tagen fiel die Kurve dann wieder zur Norm. Injektion von Diphtherieserum beeinflußte weder bei Gesunden noch bei Kranken die Höhe des Index.



— Ops. Ind. gegen Diphtherie.
-- do. gegen Streptokokken.

Abb. 22. Verlauf der Opsoninkurve bei Diphtherie.
Aus Tunnicliff, Journ. of infect. dis. 5.

Tunnicliff beobachtete gleichzeitig das Verhalten der opsonischen Kurve gegenüber Streptokokken. Auch hier zeigten sich meist Schwankungen, die die Grenzen der normalen Werte erheblich übertrafen, von dem Verlauf der Kurve der Diphtherieopsonine aber ganz unabhängig waren. Man darf hier vielleicht an einen Einfluß der bei der Diphtherie sich auf den entzündeten Tonsillen stets reichlich findenden Streptokokken denken.

Das Auftreten einer Nephritis und Arthritis im Verlauf einer Diphtherie ging mit einer tiefen plötzlichen Senkung beider Kurven einher. Mit der klinischen Besserung hoben sich die Kurven wieder.

Royer, Weston und Clark untersuchten das Freßvermögen der

Leukocyten von Diphtheriepatienten im eigenen Serum. Sie fanden eine erhebliche Phagocytosesteigerung am 3. und 4. Krankheitstage, später sank die Phagocytose wieder zur Norm. Auch hier hatte Seruminjektion keinen deutlichen Einfluß auf die Phagocytose.

Otitis media durch Infektion mit Pseudodiphtheriebacillen.

Nach Alice Hamilton (Hektoens Laboratorium) kommt den Pseudodiphtheriebacillen eine ätiologische Bedeutung für die Entstehung vieler Otitiden zu. Sie untersuchte in 22 Fällen von Otitis media mit Pseudodiphtheriebacillen im Sekret das opsonische Verhalten des Serums gegenüber diesen. Der Index war in 20 Fällen stark herabgesetzt, 0.1 bis 0,51, nur in 2 Fällen innerhalb der normalen Grenzen, die nach Untersuchungen an 23 Gesunden bzw. Otitiskranken ohne Pseudodiphtheriebacillen im Ohreiter auf 0,6 bis 1,3 angegeben werden. Auch bei fortlaufend untersuchten Fällen verlief die Indexkurve meist subnormal, zeigte dabei aber Schwankungen, die häufig in enger Beziehung zu Änderungen der klinischen Syptome standen. Injektionen abgetöteter Pseudodiphtheriebacillen riefen ausgesprochene positive Phasen hervor und bewährten sich mehrfach therapeutisch.

Caussade und Milhit haben bei Sporotrichosis eine Erhöhung des opsonischen Index gegenüber einer Aufschwemmung der Sporen des Sporotrichon gefunden.

Tuberkulose.

Nach Wright schwankt der Index Normaler zwischen 0,8 und 1,2 als äußersten Grenzen. Später ziehen er und seine Schüler diese Grenzen noch etwas enger; bereits alle Werte, die jenseits von 0.9 und 1.1 liegen, sind verdächtig.

Die Mehrzahl der Nachuntersucher hat die Angaben Wrights über das Verhalten normaler Sera annähernd bestätigt. Bei der Wichtigkeit dieser Feststellung mögen die Daten hier etwas genauer angeführt werden:

Lawson und Stewart untersuchten die Sera von 25 Gesunden; nur ein Wert fiel außerhalb der normalen Grenzen, er betrug 1,4; alle anderen Werte lagen zwischen 0,9 und 1,2.

Bulloch prüfte 84 Gesunde. Bei allen lag der Index innerhalb der normalen Grenzen 0,8 bis 1,2; die überwiegende Mehrzahl der Werte, nämlich 75 (= 89 Proz.) lag zwischen 0,9 und 1,1.

Fraser, Potter, Ditman und Bradley (41 Gesunde), Copelli (19 Gesunde), Bine und Lißner (100 verschiedene Bestimmungen an 6 Gesunden), Szaboky (56 Bestimmungen an 10 Gesunden), Glynn und Cox, Much, Inman, Campbell, Köhlisch, Michaelis schließen sich dem Urteil der obigen Autoren an. Als äußerste Grenzwerte finden sie 0,8 und 1,2. Park und Biggs geben 0,7 und 1,3 als Grenzwerte an. Böhme ist zu ähnlichen Resultaten gelangt. Strubell und Felber sind der Ansicht Wrights und Flemings, daß die Grenzen 0,8 und 1,2 noch etwas zu weit gegriffen sind. Unter 127 Indexbestimmungen an 50 Gesunden lag der Index in 95 Proz. der Fälle zwischen 0,9 und 1,1. Bemerkenswert ist dabei, daß Strubell und Felber zur Ermittlung der Freßzahl stets 200 bis 400 Leukocyten auszählten. Auch Turban und Baer sehen 0,9 und 1,1 als Grenzen des Index bei Normalen an.

Um festzustellen, ob das Serum Gesunder bei längerer Beobachtung gelegentlich stärkere Schwankungen zeigt, haben verschiedene Untersucher mehrere Personen längere Zeit hindurch fortlaufend untersucht. Szaboky bringt z. B. von

4 Gesunden Kurven, die sich über eine Reihe von Tagen erstrecken. Die sämtlichen so ermittelten Indexwerte lagen zwischen 0,85 und 1,2. Bächer und Laub kamen zu ähnlichen Werten; die größte Differenz, die an einem bestimmten Tage zwischen den Indices dreier Normaler beobachtet wurde, war 0,3. Glynn und Cox hatten ähnliche Resultate. Strubell und Felber verglichen ihre eigenen Indices fortlaufend miteinander; die jeweilige phagocytäre Zahl von Strubell wurde dabei als Normalwert angesehen, die Werte des Serums Felber wurden darauf bezogen. Alle so gefundenen Indexwerte lagen zwischen 0,9 und 1,1. Auch gesunde Tiere haben nahe übereinstimmende Werte (Poggenpohl, Ungermann).

Die Mehrzahl der Autoren stimmt also darin überein, daß die von Wright angegebenen Grenzwerte 0,8 und 1,2 für Gesunde wenigstens annähernd richtig sind.

Die entgegengesetzte Ansicht, daß auch beim Gesunden die Schwankungen wesentlich größer sind, wird durch ausgedehntes Zahlenmaterial belegt von Potter, Reyn und Kjer Petersen. Bei 48 Gesunden fanden Reyn und Kjer Petersen Indexwerte zwischen 0,62 und 1,38. Die Schule Wright's hat die Untersuchungen der beider dänischen Forscher auf Mängel der Methodik zurückzuführen gesucht — vielleicht mit einem gewissen Recht (Noon und Fleming). Beachtenswert ist jedenfalls, daß all die Forscher, die zu positiven Resultaten auf dem Gebiete der Opsonin- und Phagocytoselehre gelangt sind, eine bessere Übereinstimmung der Indexwerte auch bei Gesunden gefunden haben.

Sehr viel widersprechender sind aber die Angaben, sobald auch nichttuberkulöse Kranke in den Kreis der Betrachtung gezogen werden. Nach Wright und seinen Schülern liegen auch hier die Werte zwischen 0,8 und 1,2.

Stewart und Ritchie fanden bei 40 Nichttuberkulösen (Gesunden und Kranken) nur 29mal den Index innerhalb normaler Grenzen, 11mal = 27,5 Proz. außerhalb derselben, und zwar waren die Werte meist subnormal. Potter, Ditman und Bradley fanden unter 44 nichttuberkulösen Kranken 11mal, also in 25 Proz. der Fälle einen anormalen Index. Besonders unter den Patienten mit Infektionskrankheiten findet man nach ihnen oft anormale Werte und zwar meist erniedrigte. Auch Milhit macht auf das Vorkommen subnormaler Werte bei Infektionskrankheiten, besonders bei Scharlach und Varicellen, aufmerksam. Glynn und Cox fanden anormale Werte des Tuberkelbacillenindex bei Streptomykosen. Fraser fand unter 43 Patienten in 10 Proz. der Fälle abnorme Indices, Fornet und Krencker unter 48 Fällen in 14 Proz.

Es stimmen also diese Untersuchungen darin überein, daß bei Kranken größere Differenzen des tuberculo-opsonischen Index vorkommen als bei Gesunden. Die Häufigkeit der normalen Werte wird verschieden angegeben, etwa zwischen 10 und 27 Proz. Es scheint, daß besonders bei Infektionskrankheiten anormale und zwar meist subnormale Werte vorkommen. Diese Feststellungen beeinträchtigen naturgemäß die Bedeutung der Indexbestimmung zu diagnostischen Zwecken erheblich. Denn sehr oft handelt es sich klinisch gerade um die Frage, ob Tuberkulose oder eine andere Infektionskrankheit vorliegt. Dabei ist zu beachten, daß die zitierten Angaben größtenteils von Autoren stammen, die die Bedeutung der opsonischen Untersuchungen — wenigstens unter gewissen Bedingungen — anerkennen und eigene Arbeit auf diesem Gebiete geleistet haben. Von den unbedingten Anhängern Wrights müßte zunächst an der Hand eines größeren Zahlenmaterials der Beweis verlangt werden.

daß entweder diese Abweichungen bei nichttuberkulösen Kranken nicht vorkommen, oder daß sie doch wenigstens keine Veranlassung zu Verwechslung geben können.

Wenden wir uns nun zu den Befunden bei Tuberkulose. Wie bereits erwähnt, unterscheidet Wright wie bei den Staphylokokkeninfektionen so auch bei den tuberkulösen Erkrankungen zwei große Gruppen, die streng lokalisierten und die generalisierten Erkrankungen. Zu der ersten Form sind vorwiegend der Lupus und die Lymphadenitis tuberc. zu rechnen. Die lokalisierten Infektionen zeichnen sich nach Wright durch eine dauernde Herabsetzung der Opsonine gegenüber dem Erreger aus.

Bulloch untersuchte an einem großen Material das Verhalten der Opsonine beim Lupus. Von 150 Lupusfällen hatten 75 Proz. einen Index unter 0,8; zum Teil waren dabei die beobachteten Indexwerte sehr niedrig, bis herunter zu 0,2. Western fand bei Untersuchung von 80 Lupusfällen in 55 Proz. subnormale (unter 0,85), in 40 Proz. dagegen übernormale (über 1,15), nur in 5 Proz. normale Werte. Urwick, Köhlisch, v. Szaboky fanden an einem kleinen Material ebenfalls fast immer subnormale Werte.

Demgegenüber steht wieder die Angabe von Reyn und Kjer Petersen, die in 115 Fällen einen durchschnittlichen Index von 1,03 fanden, also eine allgemeine Herabsetzung nicht konstatieren konnten. Wir dürften vielleicht auch hier die positiven Angaben höher bewerten als die negativen. Immerhin findet sich nach den obigen Untersuchungen ein herabgesetzter Index beim Lupus sicher nur in einem Teil der Fälle.

Bei mit Tuberkulin behandelter Drüsen- und Augentuberkulose fand Potter keinen Zusammenhang zwischen klinischem Verhalten und Indexkurven.

Bei Lymphadenitis tuberc. fanden Stewart und Ritchie, Butler-Harris meist subnormale, z. T. auch normale Werte. Turton und Parkin häufiger normale Werte. Auch Rivière, Strubell und Felber sahen bei lokalisierter Tuberkulose meist subnormalen Index.

Die „chirurgischen Tuberkulosen“ bilden in immunisatorischer Beziehung kein einheitliches Gebiet. Wenn Wright sie auch i. A. den lokalisierten Infektionen zurechnet, so betont er doch die Häufigkeit spontaner „Autoinokulationen“. Bulloch, Urwick, Arinkin und Schneider, Köhlisch fanden bei chronischer tuberkulöser Arthritis oder Caries subnormale Werte. Akutere Fälle geben oft höhere oder unregelmäßige Werte (Urwick). Ritchie fand bei chirurgischer Tuberkulose z. T. subnormale Werte, v. Szaboky meist übernormale Werte, Turban und Baer starke Schwankungen, Schmidt fand bei 19 Fällen von chirurgischer lokalisierter Tuberkulose meist Werte über 1.

Nias und Paton haben bei Conjunctitis phlyctaenulosa regelmäßig abnorme Indices gegen Tuberkelbacillen gefunden und schließen daraus auf die tuberkulöse Natur der Phlyctäne.

Zahlreich sind die Untersuchungen über das Verhalten des Index bei der Lungentuberkulose. Allgemein begegnen wir der Angabe, daß hier anormale Werte häufig sind.

Urwick fand bei 33 meist schweren Lungentuberkulosen in 32 Fällen einen abnormen, meist erhöhten Index. Stewart und Ritchie fanden unter 82 Tuberkulosen (aller Formen, einschließlich der chirurgischen) in 50 Proz. der Fälle einen abnormen Index, Fraser bei 91 Tuberkulosen in 75 Proz., v. Szaboky unter 165 Fällen von Lungentuberkulosen 135mal, Romanelli bei 23 Lungentuberkulosen 10mal. Baecher und Laub hatten unter 42 Indexbestimmungen an 8 tuberkulösen Kindern in 31 Proz. abnorme Werte. Böhme-Lüthje fanden unter 47 Indexbestimmungen an Schwertuberkulösen in 30 Proz. einen abnormen Index. Fornet und Krencker hatten bei 38 Lungentuberkulosen in 77 Proz. der Fälle, Potter, Ditman und Bradley unter 36 (Knochen- und Lungen-)Tuberkulosen in 33 Proz. einen abnormen Index. Strubell und Felber fanden unter 895 Bestimmungen an 50 Tuberkulösen (aller Art) in 37 Proz. der Bestimmungen Werte außerhalb 0,8 und 1,2; da sie aber bereits 0,9 und 1,1 als Grenzen des Normalen ansehen, so geben sie selbst 62 Proz. aller Indices bei Tuberkulösen als anormal an. (Bei Rindern hatten Strubell und Felber wesentlich andere Resultate. Gesunde Rinder gaben in 29 Proz. abnorme Indices gegen Tuberkelbazillen des Typus bovinus, für tuberkulöse Rinder stieg diese Zahl auf 42 Proz.)

Campbell, Roß, Lawson und Stewart, Bulloch, Copelli, Kößler und Neumann, Inman erwähnen ebenfalls das häufige Vorkommen anormaler Werte. Biggs fand allerdings nicht viel größere Schwankungen als bei Normalen.

Allgemein wird also anerkannt, daß bei Lungentuberkulose häufig abnorme Werte gefunden werden. Der Prozentsatz der abnormen Werte wird allerdings sehr verschieden gefunden, von manchen Autoren (Potter, Ditman und Bradley z. B.) nicht viel höher als bei nichttuberkulösen Kranken (33 Proz. gegen 25 Proz.).

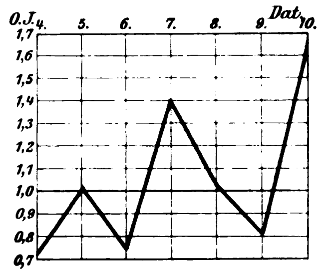


Abb. 23. Fieberhafte Lungentuberkulose mit Autoinokulationen.
Aus Inman, Lancet, 25. I. 1908.

Das häufige Vorkommen normaler Werte darf nicht wundern angesichts der Beobachtung Wrights, daß bei schwerer fieberhafter Tuberkulose der Opsoningehalt des Serums von Tag zu Tag große Veränderungen aufweist, zwischen hohen und niedrigen Werten hin und her springt (Abb. 23). Diese Angabe hat allgemeine Bestätigung gefunden (Urwick, Crace-Calvert, Roß, Bine und Lißner, v. Szaboky, Fornet und Krencker, Turban und Baer, Böhme-Lüthje, Strubell und Felber). Bei dem Übergang von einem hohen zu einem niedrigen Wert oder umgekehrt passiert der Index das normale Gebiet. Untersuchungen in dieser Zeit geben daher keine Abweichungen von der Norm. Während nach den obigen Darlegungen also ein abnormer Index an die Möglichkeit einer Tuberkulose denken läßt, spricht ein normaler durchaus nicht dagegen. Diagnostisch wichtiger als ein einmaliger abnormer Index ist entschieden der Nachweis großer Schwankungen, über 0,8 und 1,2 hinaus, bei mehrfacher Untersuchung. Fornet und Krencker berichten z. B. über Fälle von klinisch zweifelhaften schweren Erkrankungen, wo die Diagnose wesentlich nur auf Grund mehrfacher opsonischer Untersuchungen gestellt wurde und durch die Autopsie oder den schließlichen Nachweis von Tuberkelbacillen bestätigt wurde.

Die verschiedenen Stadien der Lungentuberkulose zeigen anscheinend in ihrem Verhalten gewisse Unterschiede. Bei beginnender leichter Spitzen-

erkrankung sind häufig subnormale oder doch unter 1 gelegene Werte gefunden worden (v. Szaboky, Kößler und Neumann, Inman). Nur Fyshe behauptet, hier gerade oft übernormale Werte gefunden zu haben. Crace-Calvert fand meist keine Abweichungen von der Norm.

Für die schweren fieberhaften Fälle sind die großen Schwankungen charakteristisch, im allgemeinen überwiegen aber die hohen Werte (Stewart und Ritchie, Roß, Urwick, Kößler und Neumann, Böhme).

Die gegenteiligen Befunde von Copelli, daß bei allen Formen von Tuberkulose der Index dauernd erniedrigt ist, sind wohl kaum zu vergleichen, da sie mit einer ganz anderen Methodik gewonnen sind.

Ob diese starken Schwankungen bei florider Tuberkulose durchweg spezifisch sind, ist nicht mit Sicherheit festgestellt. Poggenpohl fand bei tuberkulösen Tieren jedenfalls unspezifische Schwankungen des Opsoningehaltes. Breton, Massol und Minet wiesen nach, daß auch der Gehalt an hämolytischem Komplement bei Tuberkulose starken Veränderungen unterliegt.

Chronische stationäre Fälle geben — wie leicht beginnende — oft niedrige Werte (Lawson und Stewart). Wenn Patienten mit anfangs subnormalem Index sich zunehmend bessern, so nähert sich nach Turban und Baer der Index dem Normalwerte. Plötzliche Verschlimmerungen, eine neue Aussaat in den Lungen oder eine Pleuritis bedingen oft einen raschen Abfall der Opsoninkurve. Konstante Werte wenig unterhalb der Norm sprechen dafür, daß der Prozeß stationär geworden, aber noch nicht völlig ausgeheilt ist (Turban und Baer). Rasche Besserung der klinischen Symptome durch einen künstlichen Pneumothorax kann mit einem raschen Anstieg des vorher subnormalen Index auf 1 einhergehen (Pigger, Carpi). Wright sah nach Anlage des künstlichen Pneumothorax Aufhören der vorher bestehenden starken Schwankungen und bezieht die günstige Wirkung des Pneumothorax auf das Nachlassen der „Autoinokulationen". Rectale Anwendung des Marmorekserums erhöht nach Bosanquet und French, Turban und Baer den Index. Bei Patienten, die als „geheilt" aus dem Sanatorium entlassen waren, fand Bulloch oft subnormale Werte. In einer neuen Arbeit der Wrightschen Schule wird die Angabe bestätigt, gleichzeitig aber hervorgehoben, daß bei wirklicher (klinischer) Heilung der Index normal ist und bleibt. Wright sieht es direkt als Kriterium der Heilung an, ob der Index auch noch längere Zeit nach der Entlassung normal ist.

Nach der Mehrzahl der Untersuchungen liegt also bei beginnender leichter Spitzentuberkulose und bei älteren chronischen Fällen der Index oft unter 1. Diese Fälle könnten danach als „lokalisierte" Erkrankungen im Sinne Wrights aufgefaßt werden. Umgekehrt sind die schweren fieberhaften Erkrankungen typische Beispiele der generalisierten Erkrankungen.

Bei fieberfreien Tuberkulosen mit konstantem, oft innerhalb der normalen Grenzen gelegenem Niveau, kann man meist Schwankungen hervorrufen durch stärkere körperliche Bewegung (Meakin und Wheeler), die nach Wright als künstliche Autoinokulation wirkt. Inman

prüfte an den Patienten des Brompton Hosp. Sanatoriums diese Autoinokulationen nach körperlicher Bewegung eingehend. Er konnte bestätigen, daß Gesunde und völlig geheilte Tuberkulöse bei der Arbeit keine Schwankungen zeigen, während die Patienten mit aktiver Tuberkulose fast immer

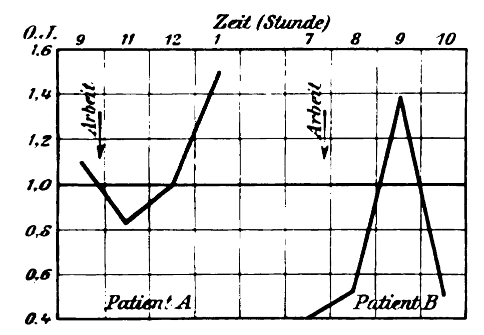


Abb. 24. Einfluß der Arbeit auf den opsonischen Index Tuberkulöser.
Aus Inmann, Lancet, 25. I. 1908.

Abb. 25. Einfluß der Arbeit auf den opsonischen Index Gesunder.
Aus Inman, Lancet, 25. I. 1908.

erhebliche Schwankungen dabei haben. Die Indexbestimmung erfolgte bei diesen Versuchen unmittelbar vor der Arbeit und dann danach mehrmals in etwa einstündigen Intervallen. Die Kurven (Abb. 24, 25 und 26) zeigen gut das verschiedene Verhalten Tuberkulöser und Gesunder. Bemerkenswert ist dabei, daß diese Schwankungen sich innerhalb recht kurzer Zeit abspielen und keine bestimmte Regel befolgen, bald finden wir zunächst einen Abfall mit darauf folgendem Anstieg, in andern Fällen das Umgekehrte, mitunter auch nur Anstieg oder Abfall. Das Wesentliche ist jedenfalls die starke Veränderung des Index unter dem Einfluß der Arbeit. Paterson, der klinische Leiter des Brompton Hosp. Sanatoriums, hatte — unabhängig von Wrightschen Ideen — bei seinen lieberfreien Patienten dosierte allmählich steigende Arbeit als therapeutischen Faktor systematisch angewandt. Die Arbeit wurde dabei so dosiert, daß Temperatursteigerungen und verstärkte klinische Erscheinungen völlig vermieden wurden. Inman fand nun, daß auch bei dieser Art der Arbeit opsonische Schwankungen auftraten, stärkere negative Phasen jedoch fehlten. Wurde die Arbeit dagegen zu rasch gesteigert oder begannen arbeitsentwöhnte Patienten gleich mit schwerer Arbeit, so traten zugleich mit den klinischen Erscheinungen sehr starke negative und positive Phasen von langer Dauer auf. Das Verhalten des opsonischen Index stimmte hier also sehr gut mit dem klinischen Verhalten überein.

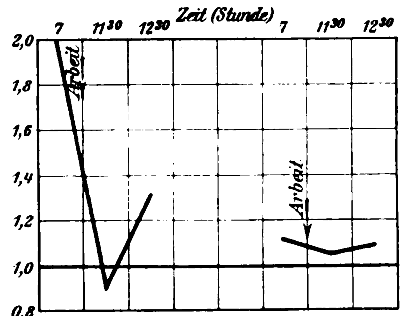


Abb. 26. Einfluß der Arbeit auf den opsonischen Index gegenüber Tuberkulose bei einem Tuberkulösen zu Beginn (a) und am Schluß (b) der Sanatoriumsbehandlung (klinische Heilung).
Aus Inman, Lancet, 25. I. 1908.

Inman und Paterson sehen dementsprechend die Behandlung mit dosierter Arbeit als eine systematische Autovaccination an und führen darauf die günstigen Erfolge zurück.

Erwähnt sei, daß Ellen nach großen Anstrengungen auch bei Gesunden Schwankungen bis 0,3 auftreten sah.

Wright und Inman verwerten die Indexschwankungen nach Bewegung diagnostisch. Inman hat in dieser Weise im Jahre 1910 250 Personen untersucht. In jedem Falle wurden 2 Serumproben untersucht, eine unmittelbar vor, die zweite nach der Arbeit (Gehen). Der Versuch wurde als positiv angesehen, wenn einer der beiden Werte oder beide außerhalb der Grenzen 0,8 bis 1,2 fielen. Bei dieser Versuchsanordnung hatte Inman unter

56	klinisch sicher Tuberkulösen	85,7	Proz. positive Reaktionen
134	zweifelhaften Fällen	67,9	,, ,, ,,
60	klinisch nicht Tuberkulösen	6,7	,, ,, ,,

Inman selbst betont, daß es an seinem Material schwierig sei, bei den klinisch als zweifelhaft bezeichneten Fällen für die Richtigkeit der opsonischen Diagnose vollgültige Beweise zu erbringen. Immerhin habe die fortlaufende Sputumuntersuchung in klinisch zweifelhaften, opsonisch positiven Fällen wiederholt die opsonische Diagnose bestätigt.

Leider sind diese sehr interessanten Untersuchungen bisher nicht in größerem Maße von anderer Seite nachgeprüft worden. Wichtig sind sie insbesondere deswegen, weil diese Methode vielleicht geeignet ist, aktive Prozesse aufzudecken, während die sonstigen Immunitätsreaktionen auf Tuberkulose im allgemeinen nur das Vorhandensein der tuberkulösen Infektion anzeigen.

Im Laboratorium Wrights werden ebenso wie die Schwankungen nach Umhergehen auch die nach Massage oder Bierscher Stauung diagnostisch verwertet. E. Schmidt hat die Wrightschen Angaben nicht bestätigen können. Arinkin und Schneider haben ähnliche Kurven wie Wright erhalten.

Ähnlich wie die eben erwähnten mechanischen Maßnahmen bei Gelenk- und Knochentuberkulose können nach Wright bei Lupus Röntgenbestrahlungen wirken, eine Angabe, die von Western bestätigt wird.

Eine weitere diagnostische Bedeutung ist der Indexprüfung nach Tuberkulininjektion beigemessen worden. Lawson und Stewart fanden, daß nach kleinen Dosen Tuberkulin, die den Index bei Gesunden nicht verändern oder höchstens eine leichte Steigerung hervorrufen, bei Tuberkulösen eine deutliche negative Phase eintritt. Dies verschiedene Verhalten Gesunder und Kranker wurde nun diagnostisch benutzt. Stewart und Ritchie injizierten $^1/_{500}$ mg Tuberkulin und bestimmten den Index vorher und am folgenden Tage. Bei 62 Tuberkulösen fanden sie in 56 Fällen = 90 Proz. eine negative Phase, unter 13 Nichttuberkulösen zeigte keiner eine negative Phase. Die negative Phase nach der Tuberkulininjektion ist aber in diesen Versuchen nur gering, meist beträgt der Abfall nur 0,2. Eine derartige Schwankung wird vielfach noch innerhalb der Breite der Versuchsfehler liegen, eine große diagnostische Bedeutung darf

man nach dieser Arbeit der Methode kaum beimessen. Stewart und Ritchie geben weiter an, daß die Senkung bei Tuberkulose nach Tuberkulininjektion spezifisch sei, d. h. nur die Tuberkuloseopsonine zeigen sie, die Kurve der Staphylokokkenopsonine wird nicht beeinflußt. Ein Ausbleiben der negativen Phase nach Tuberkulininjektion bei Tuberkulose spräche für Ausheilung des Prozesses, vorausgesetzt, daß nicht durch Tuberkulinbehandlung eine Gewöhnung eingetreten sei.

Das Verhalten des Index nach Tuberkulininjektion ist vielfach geprüft worden.

Fraser bestätigt die Angaben von Stewart und Ritchie. 10 Tuberkulöse mit normalem Index hatten sämtlich nach Injektion von $^1/_{1000}$ mg Tuberkulin eine negative Phase, 10 Gesunde nicht.

Bulloch, Roß, Urwick, Ringhorn, Twitchell, Carter und Werry, Copelli u. a. beobachten bei Tuberkulösen nach der Injektion eine negative und positive Phase. Allerdings sind diese Schwankungen häufig nur wenig ausgeprägt, fehlen mitunter auch ganz. Sehr kleine Dosen geben nach Bulloch und Clark und Sutherland keine negative, sondern sofort eine positive Schwankung. Letztere Autoren sowie Rivière bemerkten ferner nach Injektion größerer Dosen oft eine kurze Steigerung vor der negativen Phase, die sog. pränegative Phase, eine Beobachtung, die von der Schule Wrights bestätigt ist. Turban und Baer fanden typische negative und positive Phase bei Tuberkulösen auch schon nach kleinsten Gaben Tuberkulin ($^1/_{1000000}$ mg T. O.). Bei wiederholten Injektionen wurden die Kurven aber oft unregelmäßig.

v. Szaboky hat in 17 Fällen von Lungentuberkulose nach Injektion von 0,2 bis 10 mg Tuberkulin stets eine negative Phase beobachtet, die schon nach ½ Stunde ausgeprägt war und auch nach 24 Stunden noch bestand. Bei 2 Nichttuberkulösen fehlte dieser Absturz. Die typische positive Phase fand v. Szaboky dagegen auch bei Tuberkulösen nicht. Baecher und Laub beobachteten meist, aber nicht immer, eine negative und positive Phase nach Tuberkulin-Injektion bei Tuberkulösen. Beziehungen zwischen der Größe der Dose und der des Kurvenausschlages waren nicht nachweisbar. E. Schmidt hat ausgedehnte Untersuchungen über diese Schwankungen des Index nach Tuberkulininjektion ($^1/_{1000}$ bis $^1/_{100}$ mg Neutuberkulin) bei chirurgischen Tuberkulosen und bei Normalen angestellt. Von 36 sicheren Tuberkulosen zeigten 23 typische negative und positive Phasen nach der Injektion, die 13 anderen nicht. Aber auch unter 27 Normalen gaben 10 typische Kurven mit negativer und positiver Phase. Nach der opsonischen Untersuchung wäre also ein erheblicher Teil der sicher Tuberkulösen als nicht tuberkulös, der Gesunden als tuberkulös anzusehen gewesen. Nur in 63 Proz. der Fälle stimmten klinische (bzw. anatomische) und opsonische Untersuchungen überein.

Von manchen Autoren wird ein typisches Verhalten des Index ganz vermißt. Kößler und Neumann finden in ihren allerdings nur spärlichen Bestimmungen keine Gesetzmäßigkeiten, Simon, Jeans und Sellards, Park und Biggs ebensowenig. Reyn und Kjer-Petersen teilen nur die Durchschnittswerte mit, die sie bei Lupuspatienten nach Tuberkulininjektion beobachtet haben. Während unmittelbar vor der Injektion der Durchschnittsindex 1,03 ist, ist er am Tage danach 0,99; die positive Phase ist noch weniger ausgesprochen.

Bei näherer Prüfung der mitgeteilten Kurven, sowohl der für wie der gegen Wrights Lehre sprechenden, fällt auf, wie wenig wirklich beweisende sich darunter befinden. Meist sind die Schwankungen nur gering. Meist begnügten sich ferner die Untersucher mit einer oder zwei Indexbestimmungen nach der Injektion. Und wo etwa tägliche Bestimmungen vorgenommen sind, ist die erhaltene Kurve oft so regellos, daß sichere Schlüsse daraus kaum möglich sind. Aus der Gesamtheit der Beobach-

tungen gewinnt man wohl den Eindruck, daß nach Tuberkulininjektionen häufig eine negative Phase und später wieder ein Anstieg eintritt. Über die diagnostische Zuverlässigkeit dieser Ausschläge wird man aber bei der Kleinheit der Ausschläge und der geringen Zahl von Kontrolluntersuchungen an Gesunden und nichttuberkulösen Kranken im Zweifel sein.

Wright hat ferner den Nachweis der Immunopsonine zu diagnostischen Zwecken herangezogen. Nach ihm sind, wie erwähnt, die Opsonine tuberkulöser Individuen relativ thermostabil. Der Opsoningehalt wird durch langes Erhitzen auf 56° nicht völlig aufgehoben, sondern nur etwas abgeschwächt.

Stewart und Ritchie sprechen sich gegen Wright aus. Böhme untersuchte 100 Fälle von Lungentuberkulose aller Stadien auf die Anwesenheit dieser thermostabilen Immunopsonine. Zur Kontrolle wurden 43 Untersuchungen von inaktivem Serum an 28 Gesunden und nichttuberkulösen Kranken gemacht. Die Indices — bezogen auf normales aktives Serum — schwanken hier zwischen 0,08 und 0,32. Alle Werte oberhalb 0,32 sah Böhme als pathologisch an. Er fand bei dieser Berechnungsart unter den Lungentuberkulosen des I. Stadiums 25 Proz., im II. Stadium 52 Proz., im III. Stadium 75 Proz. positive Resultate. Dabei wurde der Index des inaktiven Serums um so höher, je vorgeschrittener die Erkrankung war. Nichttuberkulöse hatten einen Durchschnittsindex von 0,18, die des I. Stadiums von 0,24, des II. von 0,41, des III. von 0,5. 12 mit steigenden Dosen Tuberkulin behandelte Patienten des I. bis III. Stadiums wiesen sämtlich Immunopsonine in erheblicher Menge auf.

Nach Böhme sind also durchaus nicht bei allen Tuberkulösen, auch nicht bei allen „generalisierten Tuberkulösen" Immunopsonine nachweisbar. Ihr sicherer Nachweis spricht aber für Tuberkulose.

E. Schmidt machte ähnliche Untersuchungen an chirurgischem Material. Bei Normalen fand er im allgemeinen Werte unter 0,34, bei Tuberkulösen in 11 Proz. Werte über 0,34. Nach Injektion von Tuberkulin wiesen Tuberkulöse wesentlich häufiger (in 59 Proz.) einen gesteigerten Immunopsoningehalt auf als Normale (in 6 Proz.). Es zeigte sich also auch hier, daß der tuberkulöse Organismus wesentlich reaktionsfähiger gegenüber der Tuberkulininjektion ist als der normale.

Auch Potter, Ditman und Bradley, Turban und Baer haben thermostabile Immunopsonine bei Tuberkulose gefunden. Nach Strubell und Felber ist der opsonische Index des inaktivierten Serums normaler Rinder fast stets unter 0,3. Experimentell mit Menschentuberkulose infizierte Rinder gaben in 55 Proz. der Fälle Werte über 0,3.

Das Serum tuberkulose-infizierter Meerschweinchen behält nach dem Erhitzen ebenfalls einen erheblichen Teil seiner Wirksamkeit (Poggenpohl).

Auch die opsonische Untersuchung von Exsudaten hat nach Wright diagnostische Bedeutung. Der Opsoningehalt der Exsudatflüssigkeit soll nach Wright gegenüber dem Erreger der Krankheit herabgesetzt sein.

Nach Potter, Ditman und Bradley, Böhme, Livierato und Crossonini, E. Schmidt kommt der Indexbestimmung im Exsudat eine wesentliche Bedeutung nicht zu.

Wirths hat auf Grund opsonischer Bestimmungen die Bedeutung der Mischinfektion bei der Lungentuberkulose festzustellen gesucht. Er bestimmte bei Tuberkulösen den Index gegen Pneumo-, Staphylo- und Streptokokken und fand in 75 Proz. der Fälle abnorme Indices gegenüber Pneumokokken, in 30 Proz. gegenüber Streptokokken.

Pettit konnte zunächst in ähnlichen Untersuchungen bei 40 Lungentuberkulosen nur einmal einen abnormen Index gegen andere Bakterien feststellen. Später untersuchte er in 15 Fällen, in denen die Erreger der Mischinfektion aus dem Blute gezüchtet waren, das opsonische Verhalten des Patientenserums gegenüber dem eigenen Stamme und fand hier in 10 Fällen abnorme Werte.

Inman prüfte das opsonische Verhalten des Serums von 56 Fällen offener Lungentuberkulose gegenüber den aus dem Sputum der Patienten gezüchteten Stämmen (atypische Pneumo-, Streptokokken, Staphylokokken, Micrococcus catarrhalis). Gegenüber jeder aus dem Sputum des Falles heraus gezüchteten Bakterienart wurde das Serum des Patienten mehrere Tage hindurch fortlaufend untersucht. Starke Abweichungen von den Grenzen 0,8 bis 1,2 sah Inman als Beweis dafür an, daß der betreffende Keim als Mischinfektionserreger wirke. Nach seinen opsonischen Untersuchungen litten von den 56 Patienten 41 an Mischinfektion, und zwar zeigten von 27 dauernd fiebernden Tuberkulosen 25 opsonisch die Zeichen der Mischinfektion, von 14 dauernd — auch bei der Arbeit — Fieberfreien nur 4.

Im Auswurf Tuberkulöser sieht man mitunter eine ausgesprochene Phagocytose von Tuberkelbacillen, in andern Fällen wieder fehlt die Phagocytose gänzlich. Die nähere Verfolgung dieses Phänomens erschien von Interesse, da man annehmen konnte, daß die Untersuchung des Sputums Aufschluß über die am Krankheitsherd selbst bestehenden Verhältnisse gäbe. Löwenstein, der wohl zuerst ausgedehnte Untersuchungen hierüber anstellte, fand Phagocytose im Sputum bei chronischen und bei solchen akuten Fällen, die die Neigung zur raschen Heilung zeigten, i. A. also bei Fällen, die eine erhebliche Widerstandsfähigkeit gegenüber der Tuberkulose aufwiesen. Goggia, Rothschild glaubten das Symptom der Sputumphagocytose direkt in prognostisch günstigem Sinne verwerten zu können. Turban und Baer, Böhme und Katz fanden zwar die Sputumphagocytose häufiger in spezifisch behandelten Fällen, bei denen, wie wir wissen, die Antikörperproduktion i. A. stärker angeregt ist, eine weitgehende prognostische Bedeutung messen sie aber der Sputumphagocytose nicht zu, sie war oft in schweren, sich rasch verschlechternden Fällen ausgesprochen. Böhme und Katz bestimmten gleichzeitig mit der Beobachtung der Phagocytose im Sputum den opsonischen Index des Serums und dessen Gehalt an Immunopsoninen. Ein Parallelismus zwischen diesen Größen ließ sich nicht nachweisen. Besonders fehlte bei hohem Immunopsoningehalt des Serums die Phagocytose mitunter völlig. Dieser

Mangel eines Parallelismus kann seine Ursache wohl in verschiedenen Gründen haben. Einmal sind häufig die im Organismus selbst gewachsenen Bakterien resistenter gegen die Phagocytose als Laboratoriumskulturen, dann ist es fraglich, ob die im Serum enthaltenen Antikörper freien Zutritt zum Krankheitsherde haben, der häufig in induriertem gefäßarmen Gewebe liegt.

Die mit dem Urin bei Urogenitaltuberkulose ausgeschiedenen Tuberkelbacillen liegen meist frei. Löwenstein beobachtete gelegentlich, daß nach Zusatz von Patientenserum eine starke Phagocytose eintrat. Hier war die Phagocytose also aus Mangel an Opsoninen ausgeblieben. Der Urin ist opsoninfrei und auch die Schleimhautpartien, aus denen die Tuberkelbacillen stammen, dürften im allgemeinen opsoninarm sein.

Unspezifische Änderungen der Opsonine.

Bei einer Reihe von nicht infektiösen Krankheiten, die zu schwerer Schädigung des Gesamtorganismus führen, sind unspezifische Herabsetzungen der Opsonine beobachtet worden, so von Parvu und Laubry bei schweren Anämien, von Dacosta und Beardsley, Nattan-Larrier und Parvu bei Diabetikern, von Marbé bei Myxödem. Im letzteren Falle hob sich die Opsoninwirkung bei Verabfolgung von Thyreoidintabletten.

Daß bei Infektionskrankheiten, so bei der Pneumonie, der Tuberkulose häufig unspezifische Änderungen vorkommen, ist bereits erwähnt worden; z. T. mag es sich hier um Komplementänderungen handeln, z. T. spielen vielleicht hier — wie bei anderen unspezifischen Änderungen — Schwankungen im Lipoidhaushalt des Serums eine Rolle (Stuber und Rütten). Gravidität, Wochenbett, auch die Menstruation (Wright) sollen von Einfluß auf den Opsoningehalt des weiblichen Blutserums sein. Kößler und Neumann, Busse, Heynemann und Barth, Guggisberg fanden bei gesunden Schwangeren und Wöchnerinnen verhältnismäßig oft abnorme Indices gegenüber Tuberkelbacillen bzw. Staphylo- oder Streptokokken. Kößler und Neumann sehen in den schwankenden Opsoninwerten der gesunden Schwangeren und Wöchnerinnen gegenüber Tuberkelbacillen einen Hinweis auf den schädlichen Einfluß dieser Vorgänge auf die tuberkulöse Infektion, eine Auffassung, die nur als Hypothese zu betrachten ist.

Wright, Simon sahen während der Menstruation starke Erniedrigung des Index gegen Tuberkelbacillen und Staphylokokken.

Klinische Beobachtungen über Hämopsonine.

Bereits normale aktive menschliche Sera wirken mitunter opsonierend auf menschliche Erythrocyten (Hektoen). Häufiger finden sich Hämopsonine bei fieberhaften Krankheiten, besonders bei Pneumokokken- und Meningokokkeninfektionen (Wright, Rosenow und Davis, Mac Gregor, Hektoen), ferner bei der paroxysmalen Hämoglobinurie (Eason, E. Meyer und Emmerich). Die Erythrocyten von Infektions-

kranken werden anscheinend durch Normalsera häufiger opsoniert (Dudgeon) als die von Gesunden. Eine klinische Bedeutung dürfte den Hämopsoninen nur dann zukommen, wenn sie auch gegenüber den Erythrocyten des gleichen Individuums wirksam sind. Derartige Fälle sind bei fieberhaften Krankheiten (Pneumonie, Meningitis) von Wright und Hektoen, bei paroxysmaler Hämoglobinurie von Meyer und Emmerich beobachtet worden. In solchen Fällen ist auch eine intravasale Phagocytose von Erythrocyten beobachtet worden. Rowley sah ferner in Ausstrichpräparaten einer schweren Anämie eine ausgesprochene intravasale Phagocytose von Erythrocyten, Hopkins nach einer Bluttransfusion. Auch Organzellen können sich unter ähnlichen Bedingungen an der Phagocytose der Erythrocyten beteiligen. Christophers und Butler fanden bei Schwarzwasserfieber eine starke Erythrophagocytose in der Milz, Smallwood in den Zellen der Niere eines Frosches nach einer Blutung. Ob das Auftreten von Hämopsoninen und intravasaler Phagocytose bei Anämien die Ursache oder die Folge des Erythrocytenuntergangs ist, ist zurzeit wohl nicht sicher zu entscheiden.

Zusammenfassung.

Aus den Erörterungen über den Bau der Opsonine ging hervor, daß diese keine einheitliche Substanz sind. Die opsonische Wirkung kommt zustande durch das Zusammenwirken mehrerer Komponenten. Ein thermo labiler komplementartiger Anteil befördert die Wirkung eines thermostabilen amboceptorartigen. Die Bakteriotropine sind vielleicht mit den opsonischen Amboceptoren identisch, vielleicht aber auch besondere Stoffe.

Der opsonische Amboceptor bzw. das Bakteriotropin sind die Träger der Spezifität und folgen i. A. den gleichen Gesetzen wie andere Antikörper. Sie sind im normalen Serum nur in geringen Mengen vorhanden, vermehren sich unter dem Reiz einer natürlichen Infektion oder der Vaccination. Diese Vermehrung kann sehr stark sein und bleibt, wenn sie einmal eingetreten ist, häufig längere Zeit bestehen.

Der komplementartige Anteil kann wahrscheinlich Schwankungen erleiden, die unabhängig von denen der spezifischen Serumbestandteile sind.

Daneben wird die opsonische Wirkung des Serums noch durch den Lipoidgehalt wesentlich beeinflußt.

Die opsonische Kraft eines Serums hängt also von einer Reihe von Komponenten ab, die unabhängig voneinander Veränderungen erfahren können. Man darf nicht annehmen, daß diese einzelnen Komponenten sich in ihrer phagocytosefördernden Wirkung einfach addieren, die Beziehungen sind augenscheinlich viel verwickelter. Sie können sich gegenseitig z. T. hemmen. Wir haben weiter gesehen, daß ein Immunserum, das in großer Verdünnung noch stark wirkt, im konzentrierten Zustand sich mitunter nicht anders verhält wie ein Normalserum.

Aus allem geht hervor, daß die opsonische Wirkung eines Serums — geprüft nach der Wrightschen Methodik — abhängig ist von einer

großen Zahl der verschiedensten Einflüsse, die sich in noch nicht übersehbarer Weise komplizieren. Man darf daher die nach Wrightscher Technik bestimmten Opsonine nicht in eine Reihe mit andern Antikörpern stellen, man bestimmt in der opsonischen Kurve nicht die Schwankungen eines bestimmten Antikörpers, wie etwa bei der Agglutinin- oder Antitoxinkurve, sondern die Resultante einer ganzen Reihe von Variabeln. Man wird sich daher nicht wundern, wenn die Opsoninkurve in vielen Punkten von den Kurven anderer Antikörper abweicht, neben spezifischen auch unspezifische Änderungen aufweist.

Sind diese Überlegungen geeignet, den Wert der Opsoninkurve herabzusetzen, so muß man andrerseits in Betracht ziehen, daß eine Prüfung des unverdünnten Serums — wie Wright sie ausführt — die Verhältnisse des Organismus vielleicht besser wiedergibt als die Prüfung des verdünnten Serums, wie sie sonst in der Immunitätslehre üblich ist.

Aus dem klinischen Teil geht hervor, daß die opsonische Kurve zweifellos gewisse Gesetzmäßigkeiten zeigt. Bei den akuten Infektionskrankheiten ist der Index anfangs normal oder subnormal, steigt dann an, um im Laufe der Rekonvaleszenz meist wieder zur Norm abzufallen. Der Eintritt von Rezidiven äußert sich anscheinend stets durch eine tiefe Senkung, die bis zur Norm oder darunter gehen kann.

Einem dauernd schweren, tödlich endigenden Verlauf entspricht bei manchen Infektionskrankheiten, z. B. der Pneumonie, ein dauernder Tiefstand des Index. Andere Infektionen wie Typhus, Meningitis lassen dagegen diesen Zusammenhang zwischen Schwere des Verlaufs und Indexkurve nicht erkennen. Ein Teil der Schwankungen bei Infektionskrankheiten ist sicher spezifisch, besteht nur gegenüber dem die Infektion auslösenden Keime; daneben laufen unspezifische Schwankungen, die z. B. bei der Pneumonie der Kurve das Gepräge zu geben scheinen.

Bei den lokalisierten chronischen Erkrankungen fehlen stärkere Steigerungen des Index; dieser ist normal oder subnormal. Die subnormalen Werte sind aber nicht so regelmäßig wie zuerst von der Schule Wrights angenommen wurde. Auch diese ist anscheinend von der ursprünglichen Ansicht zurückgekommen und gibt das häufige Vorkommen normaler Werte bei diesen Erkrankungen zu.

Die Vaccination ruft im Tierversuch bei Injektion großer Dosen fast regelmäßig eine negative und positive Phase der opsonischen Kurve hervor. Auch therapeutische Vaccinationen beim Menschen lösen häufig die gleichen Schwankungen aus. Die negative Phase kann allerdings anscheinend oft fehlen, nicht nur bei Verwendung kleinster Dosen; die positive Phase ist regelmäßiger zu beobachten. Negative und positive Phase nach größeren Dosen, wie sie im Tierversuch möglich sind, sind spezifisch. Ob alle nach einer therapeutischen Injektion zu beobachtenden Schwankungen spezifisch sind, ist fraglich. Und noch mehr gilt dies für die sog. „Autoinokulationsschwankungen". Der rasche Ablauf, die Unregelmäßigkeit dieser Kurven sprechen dafür, daß diese Schwankungen nicht auf eine Stufe zu stellen sind mit den typischen Schwankungen der Antikörperkurven nach einer Bakterieninjektion. Es ist m. E. durchaus

zweifelhaft, ob sie wirklich als „Autoinokulationen“, d. h. Einbringung von Antigen aus dem Krankheitsherd in den Kreislauf zu beziehen sind. Als echte Autoinokulationen kann man vielleicht mit mehr Recht die bei Rezidiven sich abspielenden Vorgänge ansehen, die regelmäßig zu einer typischen negativen und positiven Phase führen.

Andrerseits ist es sicher, daß bei gewissen fieberhaften Krankheiten, besonders der Tuberkulose, spontane starke Schwankungen der Indexkurve sehr häufig vorkommen, daß solche Schwankungen ferner häufig durch Massage und ähnliche Maßnahmen künstlich hervorgerufen werden können. Von großem Interesse sind die Zusammenhänge zwischen Größe der körperlichen Arbeit, Krankheitszustand des Patienten und „Autoinokulationskurve“, wie Inman sie aufgedeckt hat (s. S. 111).

Der diagnostischen Anwendbarkeit der opsonischen Methode stellen sich eine Reihe von Schwierigkeiten entgegen. Die Genauigkeit der Indexbestimmung ist weniger groß als die Wrightsche Schule annimmt. Normale Sera zeigen mitunter größere Abweichungen von der Norm, allerdings bei der Tuberkulose, für die die opsonische Diagnostik am häufigsten angewandt wird, wohl nur selten. Häufiger aber haben Patientensera anormale Werte gegenüber den verschiedensten Bakterienarten. Es kommen also unspezifische Abweichungen des Index von der Norm vor und damit verliert die opsonische Bestimmung an Wert.

Es fehlt der opsonischen Diagnostik bisher leider sehr die anatomische Bestätigung, durch den Operations- oder Sektionsbefund. Sicher sind, wie ich aus eigener Erfahrung weiß, viele opsonische Diagnosen richtig; ich bin aber überzeugt, daß die opsonische Diagnostik auch in der Hand des Geübten einen recht erheblichen Prozentsatz von Fehldiagnosen liefert. Die Mühe der aufgewandten Arbeit und die Unzuverlässigkeit der Diagnostik sind der Grund, daß die diagnostische Anwendung der Opsoninbestimmung sich bei uns nicht eingebürgert hat oder wieder verlassen worden ist.

Den Opsoninen wurde vielfach anfangs insofern eine besondere Bedeutung zugeschrieben, als ihr Verhalten maßgebend für den Ablauf einer Infektion sein sollte. Das wäre verständlich, wenn der Phagocytose eine ausschlaggebende Rolle zufiele, speziell bei den Infektionskrankheiten, wo die Opsoninbestimmung ihre hauptsächliche Anwendung gefunden hat, bei der Tuberkulose und der Staphylokokkeninfektion. Die daraufhin angestellten Untersuchungen haben aber bisher nicht den Nachweis bringen können, daß die Phagocytose jene ausschlaggebende Rolle hat — von Strepto- und Pneumokokkeninfektionen vielleicht abgesehen —, und speziell bei der Tuberkulose und den Staphylokokkeninfektionen scheint ihre Bedeutung nur gering zu sein. Die Beziehungen zwischen opsonischer Kurve und klinischem Verlauf bei Pneumonie, beim Eintritt eines Rezidivs im Verlaufe eines Typhus, eines Erysipels sind auffallend. Ob aber hier die opsonischen Veränderungen die Ursache der klinischen Änderungen sind, ist durchaus zweifelhaft. Manche Beobachtungen sprechen vielmehr dafür, daß erst durch die klinische Änderung die opsonischen Schwankungen ausgelöst werden. Außerdem ist zu beachten, daß gerade bei der Pneumonie die opsonischen Schwankungen anscheinend nicht spezifisch sind.

Was leistet die fortlaufende Opsoninbestimmung nun für die Vaccination? Sie gibt nicht einen Maßstab für die Menge der gebildeten Antikörper. Die Antikörper — speziell die thermostabilen phagocytosebefördernden — können stark vermehrt sein, während die Opsoninbestimmung einen normalen Wert gibt. Daß vielfach Beziehungen zwischen klinischem Verlauf und opsonischer Kurve bestehen, ist bereits oben betont worden, es sei ferner auf die häufige vorübergehende Zunahme der Krankheitserscheinungen nach der Injektion hingewiesen, die sog. klinische negative Phase, die oft mit der opsonischen negativen Phase zusammenfällt. Aber diese Beziehungen sind keineswegs so regelmäßig, daß man sagen könnte, ein hoher Index entspricht dem guten Befinden, ein tiefer dem schlechten, oder, wie es einmal formuliert worden ist, jeder Wert über 1 bedeutet einen Schritt vorwärts, jeder unter 1 einen Schritt zurück. Wir sehen beim Typhus, dem Milzbrand, der Meningitis und andern Infektionen Verschlimmerung und Tod bei hohem Index eintreten. Auch bei der Tuberkulose sehen wir oft in Zeiten mit vielen hohen Indexwerten einen durchaus nicht günstigen klinischen Verlauf. Bei den meisten Infektionen, besonders Staphylomykosen und Tuberkulosen, gelingt es i. A. nicht, den Index kontinuierlich höher zu treiben oder auch nur dauernd auf übernormalen Werten zu halten. Ziel der Behandlung kann hier höchstens sein, regelmäßige immunisatorische Reaktionen des Organismus auszulösen, die sich häufig in einer negativen und positiven Phase äußern, die auch dazu führen, daß ein anfangs subnormaler Wert später die Neigung hat, sich auf normaler Höhe zu halten, die aber i. A. zu einer dauernden Steigerung des Index nicht führen. Im übrigen gibt gerade über die Erzeugung von spezifischen Antikörpern die Verfolgung der Bakteriotropine, Agglutinine, Lysine genaueren Aufschluß als die opsonische Bestimmung nach Wright.

Das entscheidende Wort über die Zweckmäßigkeit der opsonischen Bestimmungen für die Vaccination kommt der Klinik zu. Hier steht auf der einen Seite die große Autorität Wrights, dessen therapeutische Erfolge wohl von keinem, der Wrights Institut kennt, bezweifelt werden. Wright hat die therapeutische Indexbestimmung wesentlich eingeschränkt, betont aber, daß die jetzigen Regeln der Vaccination doch an der Hand der Indexbestimmung erwachsen sind. Aber auch Wright gibt zu, daß in gewissen Fällen, bei Sepsis z. B., die Indexbestimmung häufig keine sicheren Anhaltspunkte für die Dosierung bringt. Da ferner auch nach großen Dosen eine prolongierte negative Phase nach dem heutigen Standpunkte Wrights nur selten beobachtet wird, so ist auch nach den opsonischen Regeln ein recht weiter Spielraum für die Dosierung gegeben; die klinische Beobachtung gibt auch dem Opsoniker schließlich die Entscheidung, welche Dosis am geeignetsten ist. Endlich stehen manche Autoren — Turban und Baer, Whitfield z. B. — auf dem Standpunkt, daß besonders bei der Tuberkulosebehandlung bessere Resultate erzielt würden, wenn man sich von den opsonischen Regeln völlig loslöst.

In praxi ist das geschehen. Fast allgemein ist auf die Indexbestimmung bei der Vaccination verzichtet worden, sei es, daß man sie für un-

nötig, sei es, daß man sie für unzweckmäßig hielt. Die überwiegende Mehrzahl der Vaccinationen erfolgt ohne Indexkontrolle, auch in England. Wir werden daher auch in der folgenden Übersicht über die Vaccinationsresultate auf die Indexbestimmung i. A. nicht mehr Bezug nehmen.

Wenn man demnach — wie ich glaube — die praktische Bedeutung der Opsoninlehre nicht sehr hoch anzuschlagen hat, so gilt das nicht für die theoretische Seite der Lehre Wrights. Sie ist m. E. als der erste groß angelegte und andrerseits bis in die Einzelheiten durchgeführte Versuch aufzufassen, eine pathologische Physiologie der Infektionskrankheiten zu schaffen. Sie hat uns bei einer ganzen Reihe von Infektionskrankheiten, wie Strepto-, Staphylokokkeninfektionen, Tuberkulose gesetzmäßige Veränderungen des serologischen Verhaltens gezeigt, bei denen wir bis dahin über Antikörperbildung sehr wenig wußten. Sie hat manche Beziehungen zwischen Krankheitsverlauf und Indexkurve aufgedeckt. Die Scheidung der lokalisierten und Allgemeininfektionen auf serologischer Basis ist wohl von bleibender Bedeutung. Die Lehre von den spontanen und künstlichen Autoinokulationsschwankungen mag in manchen Punkten Irrtümliches oder noch nicht genügend Bewiesenes enthalten, die Beobachtungen als solche sind als sicher anzusehen und fordern zum weiteren Eindringen auf. Die Lehre vom verminderten bakteriotropen Druck am Orte der Infektion, die Zurückführung der therapeutischen Maßnahmen auf das Bestreben, den bakteriotropen Druck im Krankheitsherde zu steigern, sind fruchtbare Ideen, die der weiteren Prüfung und Bearbeitung harren.

Vaccinationstherapie.

Bereitung der Vaccine.

Ziel der Vaccinationstherapie ist, durch die Einverleibung des Krankheitserregers Abwehrvorgänge des infizierten Organismus, Immunitätsreaktionen, auszulösen, die den Krankheitsverlauf selbst günstig beeinflussen sollen. Man wird also danach streben müssen, die zur Vaccination dienenden Bakterien in einer möglichst wirksamen Form zu benutzen. Nach Wrights Vorschrift ist es allgemein üblich, die Bakterien durch etwa ½- bis 1stündiges Erhitzen auf 60° abzutöten. Allerdings reicht diese Temperatur zur Abtötung nicht immer aus. Besonders Staphylo- und Streptokokken verlangen mitunter höhere Temperaturen; andere Keime werden auch schon bei geringerer Temperatur oder kürzerer Dauer der Erhitzung abgetötet. Aus der Immunitätslehre ist bekannt, daß die Bakterien i. A. um so kräftigere Immunitätsreaktionen auslösen, je weniger sie durch die Abtötung verändert sind, daß ferner virulente Bakterien kräftiger wirken als avirulente, und daß der stärkste Reiz meist durch lebende Bakterien ausgeübt wird. Man hat diese Erfahrungen auch auf das Gebiet der therapeutischen Vaccination zu übertragen gesucht. Für Typhusbacillen — die allerdings vorwiegend zu Zwecken der Schutzimpfung in Betracht kommen — empfiehlt Leishman z. B. 70 Minuten langes Erhitzen auf nur 53°. Vielfach sind chemische Mittel zur Abtötung

der Bakterien vorgeschlagen worden, z. B. Chloroform (Petruschky, Ritchie), Toluol (Ritchie), Äther (Vincent), 25proz. Galaktoselösung (Levy, Marxer, Blumenthal). Auf dem Gebiet der prophylaktischen Vaccinationen ist man noch weiter gegangen und hat lebende Kulturen injiziert, so beim Typhus (Castellani, Boughton, Metchnikoff und Besredka), Cholera (Nicolle, Conor und Conseil). Die Keime wurden subcutan oder bei der Cholera intravenös injiziert. Dieses Verfahren ist natürlich nur dann möglich, wenn erwiesen ist, daß bei der betreffenden Applikationsweise und den in Frage kommenden Dosen eine Infektion ausgeschlossen ist. Zu therapeutischen Zwecken ist dieses Verfahren bisher nur ausnahmsweise angewandt worden. Für Keime, die sich überall im Körper zu entwickeln vermögen, wie Staphylo- und Streptokokken, ist es prinzipiell ausgeschlossen. Für manche andere Keime, wie Meningokokken, Kolibacillen, käme es vielleicht in Betracht, eventuell nach vorangehender Vaccination mit abgetöteten Keimen.

Gingen die bisher erwähnten Bestrebungen darauf aus, dem Impfstoff eine möglichst kräftige, antigene Wirkung zu verleihen, so ist andererseits versucht worden, ihn so zu verändern, daß er möglichst wenig unangenehme Nebenwirkungen ausübt, daß speziell die gefürchtete negative Phase ausbleibt und sich ein Immunitätseffekt möglichst rasch nach der Injektion äußert. Wright sucht, wie erwähnt, dies in manchen Fällen durch Injektion kleinster Dosen zu erreichen; von anderer Seite ist die Benutzung sensibilisierter Bakterien zu diesem Zwecke vorgeschlagen worden. Die Bakterien werden im spezifischen Antiserum aufgeschwemmt und so injiziert, oder nach genügender Einwirkung des Serums wieder durch Zentrifugieren vom Serum getrennt, gewaschen und dann injiziert. Für die Typhus- und Diphtherieprophylaxe sind z. B. solche sensibilisierten Impfstoffe gebräuchlich (Dopter, v. Bering). Levy und Hamm haben die Benutzung sensibilisierter Streptokokken zur Behandlung der puerperalen Sepsis empfohlen. Es ist allerdings zu berücksichtigen, daß nach den früheren Untersuchungen der Immunitätslehre die gleichzeitige Einverleibung von Antigen und Antiserum die immunitätsauslösende Wirkung des Antigens wesentlich beeinflußt.

Für diejenigen Bakterienarten, bei denen die einzelnen Stämme sich in immunisatorischer Beziehung gleichartig verhalten, genügt es im allgemeinen, zu therapeutischen Zwecken einen aus Laboratoriumsstämmen hergestellten Impfstoff zu benutzen. Das gilt für Staphylokokken, Gonokokken, Tuberkelbacillen. Bei manchen anderen Bakterienarten, besonders beim Bct. coli, aber auch bei Strepto- und Pneumokokken weichen dagegen die einzelnen Stämme in immunisatorischer, mitunter auch in kultureller Beziehung so voneinander ab, daß es notwendig ist, den Impfstoff aus dem Stamme herzustellen, der die betreffende Erkrankung hervorruft, also eine sog. autogene Vaccine zu bereiten. Bei Koliinfektionen ist dies unbedingt erforderlich, bei Pneumo- und Streptokokkeninfektionen wenigstens wünschenswert.

Zählung des Impfstoffs*).

Die Wrightsche Zählmethode — durch Vergleich mit Blut von bekannter Erythrocytenzahl — ist nicht einfach, ihre Genauigkeit wird verschieden beurteilt. Es sind vielfach andere Zählmethoden im Gebrauch. Irons, Reiter, Leith-Murray zählen die Bakterienaufschwemmungen in der Thoma-Zeißschen Zählkammer, eventuell unter Zusatz einer Farblösung. Bodley-Scott hat dieses Zählverfahren dadurch modifiziert, daß er von Leitz eine Zählkammer von nur $^{1}/_{100}$ mm Höhe herstellen ließ. Ritchie, Wilson trocknen den Impfstoff und wägen ihn, die Dosierung findet nach dem Gewicht statt. Sehr einfach, allerdings wenig genau, ist das Verfahren, eine Agarkultur in einer gewissen Flüssigkeitsmenge aufzuschwemmen und hiervon einen gewissen Bruchteil, etwa $^{1}/_{1000}$ oder $^{1}/_{100}$ zu nehmen. Für Choleravibrionen ist festgestellt, daß eine gut bewachsene Agarkultur etwa 10000 bis 20000 Millionen Keime enthält. Wählt man die erste Dosis genügend klein, so kann man von dieser bequemen Methode Gebrauch machen.

Art der Einverleibung.

Der Impfstoff wird meist subcutan injiziert. Bruck hat für den von ihm hergestellten Gonokokkenimpfstoff die intramuskuläre, neuerdings die intravenöse Injektion empfohlen. Zweifellos kann die Wirkung des Impfstoffes auf diese Weise schneller eintreten. Die intravenöse Applikation führt allerdings zu recht heftigen Reaktionserscheinungen, Schüttelfrost und hohem Fieber. Die intramuskuläre Injektion hat sich in Deutschland für die Gonokokkenvaccination eingebürgert.

Latham, Spitta und Inman haben empfohlen, den Impfstoff per os morgens nüchtern zu geben. Es ist bereits früher nachgewiesen worden, daß diese Art der Verabfolgung Immunitätsreaktionen auslösen kann, jedoch ist die Wirkung sehr unregelmäßig. Die genannten Autoren geben an, typische Schwankungen des opsonischen Index und gute therapeutische Erfolge mit der stomachalen Anwendung erzielt zu haben. Die Mehrzahl der Untersucher (Leishman, Wright, Möllers und Heinemann) lehnen aber diese Anwendungsweise wegen ihrer Unsicherheit ab. Von der Vorstellung ausgehend, daß die Antikörper lokal, an der Injektionsstelle, entstehen können, hat Wright empfohlen, bei lokalisierten Erkrankungen der Körperoberfläche, z. B. bei Lupus, Ulcerationen, in der Nachbarschaft des Krankheitsherdes zu injizieren. v. Wassermann schlägt vor, bei lokalen Staphylokokkenerkrankungen der Haut den Impfstoff auf die Hautoberfläche aufzutragen, er hat hierzu ein besonderes Präparat, das „Histopin", angegeben.

Eine Reinjektion wurde ursprünglich i. A. erst vorgenommen, wenn die durch die erste Injektion ausgelöste Immunitätsreaktion auf der Höhe oder abgelaufen war, etwa zwischen dem 6. und 12. Tage. Später hat

*) Genauere technische Angaben siehe bei Michaelis, Grundlagen und Technik der experimentellen spezifischen Bakteriotherapie. Kolle-Wassermann, Handb. d. pathog. Mikroorganismen. 2. Aufl. 3.

man in vielen Fällen die Zwischenräume kürzer gewählt, bei Staphylomykosen z. B. oft alle 3 Tage injiziert. Bei fieberhaften Krankheiten, wie Erysipel, Typhus, sind vielfach kleinste Dosen täglich gegeben worden. Mehrfach wird geraten, während der Menstruation, die zu einer unspezifischen Senkung des Index führt, nicht zu vaccinieren (Wright, Strubell).

Dosierung. Negative Phase.

Die Größe der zu injizierenden Dosis ist von Wright aus dem Verhalten der opsonischen Kurve abgeleitet worden. Maßgebend war dabei vor allem das Bestreben, eine stärkere und länger dauernde negative Phase zu vermeiden. Es ist bereits früher (s. S. 113) dargelegt worden, daß die opsonische Kurve nach der Injektion zwar oft, aber durchaus nicht immer eine negative Phase erkennen läßt. Die Annahme, daß bei stärkerer Steigerung der Vaccinedosis häufig eine protrahierte negative Phase der Opsoninkurve eintritt, scheint jedoch nicht zuzutreffen. Auch Wright gibt neuerdings zu, daß sie nur selten beobachtet wird. Die Tatsache, daß nach einer Injektion eine stärkere negative opsonische Phase eintritt oder eintreten kann, kann für die Vaccinationstherapie jedoch nur dann von Bedeutung sein, wenn diese opsonische negative Phase tatsächlich eine dauernde Schädigung des Organismus bedeutet, die dem gewünschten Heileffekt nicht förderlich ist. Und dies ist eine ganz andere Frage. Zweifellos tritt häufig nach einer Injektion, besonders bei Gonokokken, Tuberkelbacillen, mitunter auch bei Staphylokokken, eine Periode gestörten Befindens auf, die sog. „klinische negative Phase". Lokale Krankheitsprozesse können während dieser Zeit aufflackern, bei einer Epididymitis gonorrhoica können z. B. Schmerzen und Schwellung zunehmen, es können bereits verschwundene Gonokokken im Urethralsekret wieder auftauchen, bei Furunculosen ist gelegentlich sogar eine weitere Ausbreitung des Prozesses in dieser Zeit beobachtet worden. Der Eintritt dieser Störung ist, wie wir besonders vom Tuberkulin her wissen, von der Dosierung abhängig. Aber es ist zunächst durchaus fraglich, ob diese vorübergehende Störung tatsächlich ein für den gesamten Heilungsverlauf störendes Ereignis ist. Diese Annahme Wrights stützte sich zunächst auf einzelne Beobachtungen, die bei der Typhus- und Pestschutzimpfung gemacht waren. Es soll sich hier gezeigt haben, daß Personen, die gegen Typhus oder Pest geimpft waren, an den der Impfung folgenden Tagen eine erhöhte Empfindlichkeit gegen die Infektion besaßen. Allgemeine Bestätigung hat diese Angabe aber nicht gefunden. Vincent, Liebermann, Focks (zitiert nach Bessau und Paetsch) haben bei ausgedehnten Schutzimpfungen eine solche gesteigerte Empfänglichkeit nach der Injektion nicht beobachten können. Pfeiffer und Friedberger haben durch Tierversuche den Nachweis zu erbringen gesucht, daß eine gesteigerte Empfänglichkeit nach der Injektion nicht besteht. Sie spritzten Meerschweinchen große Dosen toter Choleravibrionen in die Bauchhöhle ein, etwas später infizierten sie die Tiere mit lebenden Choleravibrionen subcutan; dabei zeigte sich, daß diese Tiere nicht eine gesteigerte Empfäng-

lichkeit besaßen, sondern vielmehr schon 5 Stunden nach der Injektion deutlich gegen eine sonst tödliche Dosis lebender Choleravibrionen geschützt waren. Allerdings entspricht diese Versuchsanordnung nicht den natürlichen Infektionsverhältnissen. Die Tierversuche von Dopter, Seiffert sprechen andrerseits dafür, daß unter gewissen Umständen doch die Empfänglichkeit nach der Vaccination ungünstig beeinflußt wird. Nach Dopter sterben Mäuse, die innerhalb der ersten 10 Tage nach einer Dysenterievaccination mit lebenden Dysenteriebacillen infiziert werden, früher als die nicht vorbehandelten Kontrolltiere. Seiffert suchte möglichst die natürlichen Infektionsbedingungen nachzuahmen. Er vaccinierte Mäuse mit Mäusetyphus und infizierte sie danach per os. Auch hier zeigte sich eine gewisse Steigerung der Empfänglichkeit in den ersten 14 Tagen nach der Vaccination. Die vaccinierten Tiere erkrankten früher und starben früher als die nicht vaccinierten Kontrolltiere. Nach diesen Versuchen und den Beobachtungen Wrights wird man immerhin die Möglichkeit einer gesteigerten Empfänglichkeit unmittelbar nach der Injektion nicht von der Hand weisen können.

Aber auch unter diesen Umständen muß es als durchaus fraglich erscheinen, ob die nach einer Vaccination auftretenden Störungen — solange sie geringfügig sind — oder gar die bloße opsonische negative Phase auf den Heilungsverlauf einer schon bestehenden Krankheit ungünstig einwirken. Viele klinische Erfahrungen sprechen direkt dagegen. Turban und Baer, Philip, Whitfield haben bessere therapeutische Resultate mit Tuberkulindosen erhalten, die größer waren als die durch die opsonischen Regeln sich ergebenden. Wenn auch die Mehrzahl der Ärzte, die in Deutschland Tuberkulin anwenden, eine Dosierung vorziehen, bei der Temperatursteigerungen vermieden werden, so wird doch von manchen Seiten das gelegentliche Auftreten leichter Temperatursteigerungen als erwünscht bezeichnet. Auch ein Anhänger der Wrightschen Lehren wie Paterson gibt an, daß gelegentlich starke „Autoinokulationen“ mit Fieber und gestörtem Allgemeinbefinden eine auffallende Wendung zum Bessern bringen. Jedenfalls ist es in Deutschland allgemein üblich, mit der Dosis allmählich erheblich höher zu steigen als es Wright tut. Bei der Vaccination gonorrhoischer Erkrankungen bezeichnet Bruck die regelmäßige Erzeugung stärkerer klinischer Reaktionen mit höherem Temperaturanstieg direkt als wünschenwert. „Je stärker die Reaktion, desto besser die therapeutische Wirkung.“ Brucks Erfahrungen sind wenigstens für die Epididymitis und Arthritis gonorrhoica mehrfach bestätigt worden. Den besten Beweis für die günstige Wirkung starker Reaktionen liefern die natürlichen Infektionskrankheiten. Das Überstehen einer Typhuserkrankung ist ein weit wirksamerer Schutz als die bisherigen Formen der therapeutischen Schutzimpfung. Die schweren klinischen Erscheinungen bei einer Pneumonie, einem Typhus werden innerhalb relativ kurzer Zeit überwunden, trotz oder vielleicht gerade wegen der schweren Reaktion. Gewiß darf man die Erfahrungen, die bei einer Infektionskrankheit gewonnen sind, nicht wahllos auf alle übertragen, immerhin zeigen die erwähnten Beispiele, daß eine heftige klinische Reaktion durch-

aus nicht immer dem Heilungsverlauf schädlich ist, ihn mitunter anscheinend sogar fördert. Wir werden deshalb die Furcht vor der negativen Phase nicht a priori als berechtigt anerkennen können, sondern die klinische Erfahrung und das Verhalten des einzelnen Falles als maßgebend für die Dosierung ansehen müssen.

Zwecke der Vaccination.

Wir behandeln die Vaccination hier eingehender nur soweit ihre therapeutische Verwendung in Frage kommt. Andere Zwecke seien nur kurz gestreift.

Seit langem, seit der Pockenimpfung, die dem ganzen Verfahren ihren Namen gegeben hat, ist die Vaccination im Gebrauch, um den Organismus vor einer zukünftigen Erkrankung zu schützen, als prophylaktische oder Schutzimpfung. Die Hygiene der Haustiere macht ausgedehnten Gebrauch davon. In der Prophylaxe menschlicher Infektionskrankheiten findet die Schutzimpfung Anwendung bei der Pest, Cholera, Ruhr, dem Typhus u. a. Wir möchten hier nur kurz auf die Erfolge der Typhusschutzimpfung in außerdeutschen Ländern hinweisen, der unseres Erachtens in Deutschland selbst zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt wird. Die Erfolge der Franzosen in Nordafrika, der Engländer in Indien sind günstig. Den Nordamerikanern ist es anscheinend gelungen, den Typhus im Heere durch die Zwangsschutzimpfung fast völlig auszurotten. (Näheres s. Zentralbl. f. Bakt. Ref. **55.** S. 102ff. Kongr. d. Royal Instit. of Public Health. Berl. 1912.) Vincent gibt über die französischen Erfolge in Nordafrika folgende Daten:

	Morbidität	Mortalität
Nicht geimpfte Truppen . . .	65,0 Proz.	8,4 Proz.
Geimpfte Truppen	7,8 ,,	0 ,,

Das Vaccinationsverfahren ist weiter zur Behandlung der Bacillenträger empfohlen worden. Petruschky berichtet über die Heilung von 7 Diphtheriebacillenträgern, die alle bacillenfrei wurden, z. T. allerdings erst nach sehr langer Behandlung. In den Fällen, wo die Infektion sich erst kurz vorher abgespielt hatte, schwanden die Bacillen rasch, in zwei anderen, wo sich die Bacillen schon seit langem in den Rachenorganen aufhielten, schwanden sie erst nach monatelanger Behandlung, bzw. erst nach 2 Jahren. M. Neißer hat bei 30 Diphtherierekonvaleszenten das gleiche Verfahren versucht, 28 wurden bacillenfrei, 2 behielten die Bacillen. Ein abschließendes Urteil vermag Neißer noch nicht zu fällen.

Mayer und Hilgermann, Lentz haben Versuche in dieser Richtung bei Typhusbacillenträgern unternommen, aber ohne Erfolg.

Vaccinediagnostik.

Seit langem ist es bekannt, daß das Tuberkulin in spezifischer Weise, d. h. nur bei tuberkulös infizierten Personen, Störungen hervorruft, die sich äußern 1. in einer lokalen Reaktion am Orte der Einbringung des

Tuberkulins (Stichreaktion, Cutanreaktion, Conjunctivalreaktion), 2. in der Herdreaktion, am Orte des tuberkulösen Krankheitsprozesses, und 3. in der Allgemeinreaktion (Fieber, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit u. a.).

Alle diese Erscheinungen werden im Sinne einer Überempfindlichkeit der Infizierten gegenüber dem die Infektion hervorrufenden Antigen aufgefaßt. Ähnliche Erscheinungen sind nun im Laufe der Vaccinationstherapie auch bei anderen Infektionen beobachtet worden. Auch hier zeigte sich vielfach, daß der infizierte Organismus eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber dem entsprechenden Antigen besitzt. Irons, Reiter, Bruck schlugen die diagnostische Bewertung dieser spezifischen Überempfindlichkeit bei verschiedenen Infektionen, besonders den gonorrhoischen, vor. Man sah auch bei Gonorrhoe nach der Vaccination eine sich in Rötung und Schwellung äußernde Stichreaktion, eine Herd- und Allgemeinreaktion. Die Herdreaktion äußerte sich speziell bei der Epididymitis und Salpingitis gonorrhoica in Zunahme der Schmerzen, gelegentlich stärkerer Schwellung; mitunter traten im Urethralsekret Gonokokken auf, die vorher bereits verschwunden waren. Die Allgemeinreaktion zeigte sich in Fieber, Abgeschlagenheit, mitunter Übelkeit.

Eine größere praktische Bedeutung kommt nach den Erfahrungen von Fromme, Müller, Guggisberg, Bruck u. a. dem Verfahren nicht zu. Auch der normale Mensch besitzt bereits mitunter eine erhebliche Empfindlichkeit gegenüber dem Gonokokkenvaccin und kann eine Stich- und auch eine leichtere Allgemeinreaktion aufweisen. Auch die Herdreaktion ist nicht streng spezifisch, auch bei nicht gonorrhoischen Adnexerkrankungen können gelegentlich die Schmerzen nach der Vaccination zunehmen. Umgekehrt zeigt nicht jeder gonorrhoisch Infizierte eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber der Gonokokkenvaccine. Eine sichere Entscheidung wird natürlich in den Fällen ermöglicht, wo nach der Injektion Gonokokken im Sekret auftreten. Auch höhere Temperatursteigerungen haben vielleicht eine gewisse diagnostische Bedeutung. Bruck und Sommer empfehlen neuerdings die intravenöse Injektion von 0,1 ccm Arthigon zu diagnostischen Zwecken. Ausschläge von mehr als 1,5° sprächen bei Männern für einen noch bestehenden gonorrhoischen Prozeß.

Unspezifische Wirkung der Vaccine.

Es ist bekannt, daß Tiere auf die fortgesetzte Einverleibung größerer Mengen artfremder Antigene meist kachektisch werden, an Gewicht verlieren und schließlich sterben. Andrerseits scheinen wiederholte kleine Dosen mitunter das Gewicht günstig zu beeinflussen (Lüdtke). So ist es vielleicht auch zu deuten, wenn die Vaccinationstherapie bei manchen Krankheiten, bei denen die angewandte Vaccine unsern allgemeinen Vorstellungen nach gar keine ätiologischen Beziehungen zum Krankheitsprozeß hat, eine günstige Wirkung haben soll, es sei auf die angebliche günstige Wirkung der Vaccination bei Paralyse, perniziöser Anämie, Kropf u. a. hingewiesen. Allerdings handelt es sich höchstens um eine Vermutung.

Die wiederholte Injektion des gleichen Antigens könnte zu anaphylaktischen Zuständen führen. Allerdings treten diese in stärkerem Maße vorwiegend nach intravenöser, seltener nach subcutaner Injektion auf. Ferner sind die in der Vaccinationstherapie gebräuchlichen Dosen i. A. zu klein, um einen anaphylaktischen Chok auszulösen. Immerhin hat v. Einsiedel in zwei Fällen, wo nach längerer Pause die Injektionen wieder aufgenommen wurden, anaphylaktische Erscheinungen beobachtet.

Die folgenden Ausführungen besprechen die bisherigen Resultate der Vaccinationstherapie. Es sind hier nur die wichtigeren Arbeiten angeführt worden.

Resultate der Vaccinationstherapie.

Staphylomykosen.

Die chronischen Staphylokokkeninfektionen der Haut bilden neben manchen gonorrhoischen Affektionen dasjenige Gebiet, auf dem die Vaccinationstherapie sich am meisten Anerkennung verschafft hat. Besonders bei der Behandlung der chronischen Furunculose hat sie sich eingebürgert. Bulloch, Mac Donald, Mac Watters, Briscoe, Whitfield, Begg, Strubell, Wainstein, Wolfsohn, Odstril, Wentges, v. Einsiedel, Bab berichten über günstige Erfahrungen, auch in sehr hartnäckigen, therapeutisch sonst unzugänglichen Fällen von chronischer Furunculose. In Deutschland tritt besonders Strubell warm für diese Behandlungsmethode ein. Das unter seiner Kontrolle fabrikmäßig hergestellte Opsonogen, das in einem Kubikzentimeter 100 Millionen abgetötete Staphylokokken enthält, ist vielfach — ebenso wie das Präparat der Firma Parke-Davis — angewandt worden. Die Vaccinationsbehandlung ist durch diese im Handel erhältlichen Präparate sehr erleichtert worden. Autogene Vaccinen werden für die Behandlung der Staphylomykosen wesentlich seltener verwandt. Strubell empfiehlt in Übereinstimmung mit Wright, i. A. wöchentlich 1 bis 2 Injektionen zu geben, bei einer Anfangsdosis von 50 Millionen und auf etwa 200 bis 400 Millionen zu steigen. Es empfiehlt sich, die Behandlung auch nach der Heilung noch einige Zeit fortzusetzen, um Rückfällen vorzubeugen. Diese Dosierung ist ziemlich allgemein gebräuchlich, über größere Beobachtungsreihen berichten Strubell, v. Einsiedel, Bab (aus Blaschkos Klinik). v. Einsiedel hatte unter 44 chronischen Furunculosen 37 Heilungen, 7 Besserungen. Er betont den raschen Rückgang der Infiltrationen, die nekrotischen Pfröpfe seien kleiner als sonst und werden häufig resorbiert oder trocknen ein, ohne daß es zur Abscedierung komme, mitunter sei allerdings Absaugung oder Incision erforderlich. Wie auf allen Gebieten der Vaccinationstherapie widerstehen auch hier einzelne Fälle der Behandlung, anscheinend allerdings nur wenige. Wiederholt wird auf die günstige Einwirkung der Vaccination auf das Allgemeinbefinden aufmerksam gemacht. Voß behandelte 9 Fälle von sehr hartnäckiger Otitis externa mit abgetöteten Staphylokokken, anscheinend mit gutem Erfolge.

Auch bei akuter Furunkel- und Karbunkelbildung sind Injektionen abgetöteter Staphylokokken gemacht worden. Clarke-Begg, Adamson haben Gutes davon gesehen. Matthews empfiehlt bei größeren Furunkeln, bei denen eine Rückbildung nicht mehr wahrscheinlich ist, eine größere Dosis von 500 Millionen zu geben, um die Reifung zu beschleunigen, später folgen kleinere, allmählich steigende Dosen.

Bei der Sycosis harbae scheinen die Wirkungen weniger günstig zu sein (Wentges, Bab). Odstril berichtet über gute Erfahrungen.

Bei der Acne vulgaris, für die Wright schon frühzeitig die Vaccinationsbehandlung empfohlen hat, kann eine Heilung durch abgetötete Staphylokokken i. A. kaum erwartet werden, da das Leiden primär nicht durch Staphylokokken bedingt ist. Die Behandlung mit Staphylokokkenvaccine richtet sich höchstens gegen die bei der Acne häufig vorhandene Mischinfektion mit Staphylokokken. Vielfach ist empfohlen worden, gleichzeitig mit den Staphylokokken abgetötete Kulturen des Sabouraudschen Acnebacillus zu injizieren, allerdings ist auch dessen ätiologische Bedeutung sehr zweifelhaft. Fleming, Mac Watters, Mac Donald, Miller, Michaelis, v. Einsiedel haben günstige Erfolge von der Injektion der Staphylokokkenvaccine oder einer Mischvaccine von Staphylokokken und Acnebacillen gesehen, auch in sehr hartnäckigen und schweren Fällen, allerdings handelt es sich wohl meistens um Besserungen, nicht um Heilungen. Wolfsohn, Odstril konnten keine sicheren Erfolge beobachten. Bab behandelte 35 Fälle von pustulöser Acne mit Staphylokokken oder Mischvaccine. Die Behandlung war erfolglos, mitunter aber trat Heilung ein bei Kombination der Vaccinebehandlung mit Röntgenstrahlen in Fällen, wo die Strahlentherapie allein unwirksam war. Saalfeld sah in einer größeren Beobachtungsreihe günstige Wirkung der Vaccination bei den Formen, die mit starker Knotenbildung, aber geringer Seborrhoe und geringer Comedonenentwicklung einhergingen. Nach Strubell ist die Jod- und Bromacne, die seiner Ansicht nach einer Herabsetzung des opsonischen Index durch die Jod- oder Bromwirkung ihre Entstehung verdankt, ein dankbares Feld für die Vaccinationstherapie.

Neuerdings hat v. Wassermann die lokale Anwendung abgetöteter Staphylokokken am Krankheitsherde selbst empfohlen und ein dazu geeignetes Präparat „Histopin“ hergestellt, das auf die zur Furunkelbildung geneigten Hautstellen aufgetragen wird. Beck hat das Histopin in 25 Fällen angewandt. Bei oberflächlich gelegenen Affektionen war die Wirkung günstig, bei tieferen Infiltraten geringer.

Sehr günstig lauten die Erfahrungen über die Wirkung der Staphylokokkenvaccination bei den multiplen Abscessen der Säuglinge. Wechselmann und Michaelis berichten über 20, v. Szily über 30 derartige Fälle. Es handelt sich z. T. um sehr schwere, anscheinend letale Erkrankungen, die oft trotz mannigfacher therapeutischer Bemühungen schon lange bestanden und zu schwerer Abmagerung geführt hatten. Wechselmann und Michaelis injizierten anfangs 50 Millionen und stiegen in wöchentlichen Zwischenräumen bis auf 100 bis 500 Millionen. v. Szily gab er-

heblich größere Dosen (mit $^1/_{40}$ Agarkultur anfangend). Fast alle Kinder genasen, die Erkrankung wurde mitunter geradezu kupiert. Die Heilung schloß allerdings spätere Rückfälle bei Aussetzen der Vaccination nicht aus.

Auch zur Nachbehandlung chirurgischer Staphylokokkenaffektionen (Phlegmonen, Abscesse, Fisteln u. a.) ist die Vaccinationstherapie mehrfach herangezogen worden, in einzelnen Fällen anscheinend mit Erfolg (Maiocchi, Wilkie, E. Schmidt, Greig).

Whyte berichtet über Heilung einer Staphylokokkensepsis durch Vaccination.

Gonokokken-Vaccination.

Bei den gonorrhoischen Affektionen hat die Vaccinetherapie auch in Deutschland ausgedehnte Anwendung gefunden, seitdem Bruck und Reiter die Herstellung gebrauchsfertiger Impfstoffe veranlaßt haben. In den wesentlichen Punkten haben die Erfahrungen über Vaccinetherapie auf diesem Gebiete bereits zu einem gewissen Abschlusse geführt. Fast alle Untersucher sind sich darüber einig, daß die unkomplizierte Schleimhautgonorrhoe nicht oder nicht wesentlich durch die Vaccination gebessert wird. Das gilt für die Urethritis des Mannes (Bruck, Friedländer und Reiter, Duncan, Simon, Müller) wie für die Vulvitis, Bartholinitis, Cervicitis der Frau (Fromme, Guggisberg, Altmann). Gewisse Erfolge scheinen bei der Vulvovaginitis kleiner Mädchen erzielt zu sein. Michaelis, Park und Biggs äußern sich allerdings unbefriedigt, Churchill und Soper finden dagegen eine Abkürzung der Behandlungsdauer, allerdings treten oft Rezidive auf. Alice Hamilton, die 84 Fälle genau verfolgt hat, beobachtet eine wesentliche Abkürzung der Behandlungsdauer und einen erheblich größeren Prozentsatz von Heilungen.

Bewährt hat sich die Vaccinationstherapie nach übereinstimmendem Urteil bei den gonorrhoischen Komplikationen, bei der Arthritis, Epididymitis, Prostatitis der Männer (Bruck, Friedländer und Reiter, Schindler, Eyre und Stewart, Müller, Simon, Klingmüller, Altmann, Wolfsohn, Irons, Hecht und Klausner, Duncan, Michaelis u. a.). Aus neuerer Zeit liegen auch mehrfach günstige Berichte über die Vaccinationsbehandlung der Adnexerkrankung der Frau vor. Bei der Epididymitis sollen Schmerzen und Schwellung rascher zurückgehen, oft allerdings nach vorübergehender kurzer Exacerbation, die Schwielenbildung sei wesentlich geringer (Bruck, Friedländer und Reiter, Schindler, Müller, Simon, Altmann, Wolfsohn). Bei der Arthritis gonorrhoica wurden ebenfalls Schmerzen und Schwellung günstig beeinflußt, der Krankheitsprozeß lief rascher ab. Auch in sehr chronischen Fällen zeigt sich mitunter guter Nutzen, manche Fälle allerdings bleiben refraktär. Die Vaccinationsbehandlung muß häufig längere Zeit durchgeführt werden. Die meisten Autoren empfehlen die gleichzeitige Anwendung anderer therapeutischer Maßnahmen, wie Hitze, Stauung. Anfangs wurden meist nur fieberfreie Fälle der Vaccination unterworfen, neuerdings hat man auch bei bestehendem Fieber vacciniert. Bei der sonst schwer zu beeinflussenden Prostatitis haben Schind-

ler, Friedländer und Reiter, Ballenger, Bruck mitunter auffallend günstige Resultate erzielt. Sehr verschieden ist die Dosierung des Impfstoffes. Das beruht z. T. auf der verschiedenen Giftigkeit der verwandten Gonokokkenstämme. Während manchmal 100 Millionen Gonokokken reaktionslos vertragen werden, lösen von anderen Stämmen viel kleinere Dosen bei Gonorrhoikern fast regelmäßig starke Reaktionen mit Fieber aus. Zum Teil liegt die verschiedene Dosierung aber auch in den verschiedenen theoretischen Auffassungen und praktischen Erfahrungen der einzelnen Autoren begründet. Bruck betont, völlig abweichend von dem Standpunkte Wrights, daß der therapeutische Effekt um so besser sei, je stärker die Reaktion sei. Er wählt deshalb die Dosen so, daß regelmäßig nach der Injektion Fieber auftritt. Das unter seiner Aufsicht hergestellte Arthigon enthält im Kubikzentimeter 20 Millionen Gonokokken und soll in steigenden Dosen von 0,5 bis 2,0 angewandt werden, in Abständen von etwa 3 bis 4 Tagen. 5 bis 6 Injektionen genügen nach Bruck fast immer. Neuerdings empfehlen Bruck und Sommer die intravenöse Injektion von 0,1 bis 0,5 ccm Arthigon. Reiters Vaccine enthält kleinere Gonokokkenmengen (1 ccm = 5 Millionen Gonokokken) und soll in kleineren Dosen verabfolgt werden, die im allgemeinen keine Temperatursteigerungen auslösen.

Fromme hat 120 Fälle von Salpingitis gonorrhoica mit Reiters bzw. Brucks Vaccine behandelt. Er injiziert erst nach Ablauf der fieberhaften Periode und bevorzugt kleinere Dosen, die keine Temperatursteigerungen auslösen. Die Schmerzen lassen häufig nach einigen Injektionen nach, die Tumoren bilden sich zurück, ca. 60 Proz. seiner Fälle wurden völlig geheilt oder doch wesentlich gebessert. Die beiden Impfstoffe zeigen bei vorsichtiger Dosierung i. A. die gleiche Wirksamkeit. Die Vaccinationsbehandlung sei zweckmäßig mit anderen therapeutischen Maßnahmen (Heißluft) zu kombinieren.

Altmann, Slingenberg, Guggisberg kommen zu ähnlichen Resultaten. Auch sie empfehlen vorsichtige Dosierung. Frischere Erkrankungsfälle eignen sich für die Vaccinationsbehandlung allgemein besser als alte, die bereits durch sehr derbes Gewebe abgekapselt sind (weitere Literatur s. bei Hüffell). Auch die chronische Conjunctivitis und Iritis gonorrhoica sollen durch die Vaccination gut beeinflußt, mitunter geradezu kupiert werden (Shumway, Weeks).

Pneumonievaccination.

Die Erfolge der Vaccinationstherapie bei anderen chronischen Affektionen forderten dazu auf, auch chronische Pneumonien mit verzögerter Lösung zu vaccinieren. Coleman, Butler-Harris, Briscoe und Williams, Allen, Willcox und Morgan, Latham berichten hier übereinstimmend über gute Erfolge. Nach Möglichkeit wurde autogene Vaccine verwandt, oft auch Laboratoriumsvaccine. Die Zahl der Beobachtungen ist bisher nicht groß. Bei der Übereinstimmung der Resultate dürfte die Anwendung der Vaccine in solchen Fällen aber zu versuchen sein.

Die typische croupöse Pneumonie mußte a priori durchaus ungeeignet für das Vaccinationsverfahren erscheinen. Der Organismus beherbergt bereits gewaltige Mengen virulenter Erreger, die schwere Vergiftungserscheinungen ausgelöst haben, die andererseits wahrscheinlich Anlaß zu einer sehr wirkungsvollen immunisatorischen Reaktion geben, die sich in der Krise ausdrückt. Gleichwohl haben Butler-Harris, Boellke, Willcox und Morgan (im Laboratorium Wrights), Latham, Craig Versuche auch bei der croupösen Pneumonie gemacht. Willcox und Morgan gaben zunächst eine Injektion der Laboratoriumsvaccine, der sie möglichst bald eine Injektion der aus dem Lungenpunktat gezüchteten autogenen Vaccine folgen ließen. Bei Injektion in den ersten Tagen der Krankheit betrug die Dosis 20 bis 30 Millionen, spätere Injektionen sollen mit kleinerer Dosis erfolgen, in der Nähe der Krise sind nur 5 bis 10 Millionen zu injizieren. Willcox und Morgan beobachteten öfter direkt nach der Injektion Temperaturabfall, Nachlassen der Dyspnoe und Somnolenz; die Fieberdauer wurde anscheinend mitunter abgekürzt. Raw und Bradshaw haben an großem Material (183 bzw. 131 Fälle) die Angaben nachgeprüft. Raw beobachtet ebenfalls unmittelbar nach der Injektion Temperatur- und Pulsabfall; dieser sei aber nur vorübergehend. Mortalität und Dauer der Krankheit werden nach Raws und Bradshaws Erfahrungen nicht beeinflußt. Man wird sich nach diesen Publikationen kaum mit der Vaccinationstherapie der akuten croupösen Pneumonie befreunden können, trotzdem Wright auch neuerdings das Verfahren als aussichtsreich bezeichnet.

Auch bei andersartigen Pneumokokkenerkrankungen ist die Vaccination versucht worden. Wainstein fand häufiger Pneumokokken im Sekret von Cervixkatarrhen und gibt an, durch entsprechende Vaccination gute Erfolge erzielt zu haben. Robinson vaccinierte eine primäre akute Pneumokokkenperitonitis nach Eröffnung der Bauchhöhle. Der Patient genas; doch verläuft diese Erkrankung wohl auch ohne Vaccination nach der Laparatomie meist günstig. Boellke und Allen berichten über vaccinierte günstig verlaufende Fälle von Pneumokokkensepsis mit Metastasen. Rosenow hat 14 Fälle von chronischer Pneumokokkenendokarditis (es handelt sich anscheinend um Erreger, die dem Streptoc. virid. nahestehen) erfolglos vacciniert.

Erkrankungen der Luftwege.

Briscoe, Briscoe und Williams, Latham haben bei chronischer Bronchitis Vaccinen aus den im Sputum gefundenen Stämmen (Pneumo-, Streptokokken, B. Friedländer, B. influenzae, Microc. catarrh. u. a.) hergestellt und damit die Patienten behandelt. Die Erfolge sollen gut sein. Während bei den bisher genannten Krankheiten, Furunculose, Pneumonie u. a. die im Krankheitsherd gefundenen Bakterien i. A. als Erreger der Krankheit anzusehen sind, ist dies für die Erkrankungen der offenen Schleimhäute durchaus zweifelhaft. Die bei Bronchitiden z. B. gefundenen Bakterienarten finden sich selbst in virulenter Form häufig auch bei Gesunden. Es ist ja möglich, daß sie unter besonderen Umständen tat-

sächlich als Erreger der Erkrankung aufzufassen sind, ihre bloße Anwesenheit genügt aber nicht, diese Annahme zu beweisen. Auch die länger bestehendes Asthma so häufig komplizierende Bronchitis soll durch autogene Vaccinen gut beeinflußt werden (Briscoe, Briscoe und Williams, Carmalt-Jones). Die asthmatischen Anfälle (Allen) und die Eosinophilie (Briscoe) schwinden nicht.

Die akuten und chronischen Erkrankungen der oberen Luftwege, Rhinitis, Pharyngitis, Tracheitis, wie sie besonders im Anschluß an Erkältungen beobachtet werden, sind von Allen, Benham, Grandy in gleicher Weise behandelt worden. Im Sekret der entzündeten Schleimhäute wurden meist die gleichen Bakterien gefunden wie bei der Bronchitis und als Erreger angesprochen. Daß diesen Bakterien eine ätiologische Bedeutung zukommt, folgert Allen aus dem pathologischen Verhalten des opsonischen Index. Injiziert wurde meist autogene Vaccine. Akute Katarrhe sollen häufig kupiert, chronische dauernd geheilt worden sein, Rezidive wurden verhütet.

Keuchhusten.

Man könnte annehmen, daß der Keuchhusten ein ganz geeignetes Feld für die Vaccinationstherapie sei, da es sich um eine im wesentlichen lokale Erkrankung mit verhältnismäßig geringen Allgemeinerscheinungen handelt, deren Erreger man — wenigstens sehr wahrscheinlich — kennt. Freeman (aus Wrights Laboratorium) berichtet über mehr als 1000 Vaccinationen bei Kindern mit Keuchhusten. Zur Herstellung der Vaccine wird der Bordetsche Keuchhustenbacillus benutzt. Die Dosis beträgt $2^1/_2$ bis 20 Millionen. Der Verlauf der Erkrankungen soll günstig beeinflußt worden sein. Wright selbst aber sagt später, daß ein zuverlässiges Urteil hierüber noch nicht möglich sei. Bächer und Menschikoff impften 24 Fälle und sahen keinen sicheren Erfolg.

Heufieber.

Die Vaccinationstherapie des Heufiebers ist ebenfalls vom Wrightschen Laboratorium eingeführt worden (Noon, Freeman). Mit einem von Park-Davis hergestellten Pollenextrakt wird die Empfindlichkeit der Conjunctiva des Patienten festgestellt. Ein Drittel der Dosis, die eben eine deutliche Conjunctivalreaktion auslöst, wird als die zur Behandlung geeignete Dosis betrachtet. Diese Quantität wird in 10 bis 14 tägigen Zwischenräumen längerer Zeit hindurch im Winter — also zu einer Zeit, wo der Patient beschwerdefrei ist — subcutan injiziert. Die durch die Conjunctivalreaktion gemessene Empfindlichkeit des Patienten gegen Pollenextrakt soll bei geeigneter Dosierung der Vaccine durch diese Behandlung herabgesetzt werden. Die Conjunctivalreaktion wird also in gewissen Zwischenräumen wiederholt. Erweist sich die Empfindlichkeit dabei als herabgesetzt, so war die therapeutische Dosis richtig gewählt; ist die Empfindlichkeit dagegen gestiegen, so war die Dosis zu groß und muß in Zukunft durch eine kleinere ersetzt werden. Kann die Behandlung erst kürzere Zeit vor der Heufieberperiode begonnen werden, so

sind kleinere Dosen und in kürzeren Zwischenräumen zu injizieren ($^1/_5$ der die Conjunctivalreaktion auslösenden Dosis in Abständen von 5 Tagen). Durch diese Behandlung soll es gelingen, die sommerliche Wiederkehr des Heufiebers bei sonst daran leidenden Patienten zu verhindern oder doch die Erkrankung zu mildern. Ellern (M. Neißers Laboratorium) hat die Angaben der Wrightschen Schule nachgeprüft. Er vaccinierte 13 Personen, die regelmäßig an Heufieber leiden, im Frühjahr vor Ausbruch der Erkrankung. Alle Patienten erkrankten im Sommer an Heufieber, allerdings meist milder als sonst. Da aber auch von 20 nichtvaccinierten Heufieberpatienten die Mehrzahl in jenem Sommer leichter erkrankte als sonst, so sind bindende Schlüsse über den Wert der Methode nicht möglich. Die Arbeit zeigt, wie wichtig die Beobachtung geeigneter Kontrollpersonen ist. Eine Herabsetzung der conjunctivalen Empfindlichkeit durch die Vaccination konnte Ellern i. A. nicht beobachten.

Streptokokken-Erkrankungen.

Streptokokken scheinen mitunter eine Rolle zu spielen als Mischinfektionserreger bei Lupus, tuberkulösen Fisteln, chronischen Hautgeschwüren. Die Anwendung einer Streptokokkenvaccine soll hier von Erfolg sein. Ihre Dosierung ist wesentlich geringer gewählt worden als die der anderen Vaccinen. Meist hat man nur 5 bis 10 Millionen Keime injiziert.

In der Mehrzahl der Fälle sind die durch Streptokokken hervorgerufenen Erkrankungen akuter Natur. Wie bereits erwähnt, sind auch die akuten Erkrankungen in den Kreis der Vaccinationstherapie einbezogen worden. Bei frischer Lymphangitis empfiehlt z. B. Wright, kleine Mengen abgetöteter Streptokokken zu geben (etwa 2 Millionen). Auch auf das Erysipel, die Scharlachkomplikationen, die Endokarditis ist die Behandlung ausgedehnt worden.

Erysipel. Günstig lauten die Erfahrungen von Johnson, der 50 Fälle mit Laboratoriumsvaccinen behandelte, indem er jeden zweiten Tag 10 bis 20 Millionen Keime einspritzte. Die Krankheit werde abgekürzt und verlaufe leichter, Komplikationen seien seltener. Ball (12 Fälle) sah mehrfach sofortigen Temperaturabfall und betont das Fehlen von Rezidiven auch in Fällen, die bis dahin bereits mehrfach rezidiviert waren. Diesen günstigen Beobachtungen stehen andere gegenüber, die keinen oder doch nur geringen Effekt sahen (MacDonald, Weaver und Boughton). Weaver und Boughton, die über 22 vaccinierte Fälle berichten, sahen in akuten Erysipelfällen keinen sicheren Einfluß, in drei wandernden Fällen kam der Prozeß nach der Vaccination zum Stillstand. Boughton berichtet über ein schweres rekurrierendes Erysipel, das trotz lange fortgesetzter Vaccinationsbehandlung immer wiederkehrte und schließlich zum Tode führte.

Scharlach. Der Verlauf des Scharlachs wird durch Streptokokkeninfektionen wesentlich beeinflußt. Weaver und Boughton, Jochmann und Michaelis haben daher versucht, durch prophylaktische Immunisierung der Scharlachkranken im Beginne der Erkrankung das

Auftreten von Streptokokkenkomplikationen zu verhüten. Nach ihren recht ausgedehnten Erfahrungen (Jochmann und Michaelis berichten über 130, Weaver und Boughton über 88 Fälle) gelingt es nicht, die Häufigkeit der Streptokokkenkomplikationen durch die prophylaktische Immunisierung herabzusetzen.

Bei schon bestehenden Streptokokkenkomplikationen sahen Weaver und Boughton (31 Fälle) in einem Drittel der Fälle nach der 'Injektion eine rasche Besserung, und zwar waren diese günstig beeinflußten Fälle meist solche, die schon länger bestanden hatten, dabei z. T. sehr schwer und der sonstigen Therapie unzugänglich waren. Akutere Fälle wurden weniger gut beeinflußt. Boughton berichtet auch in einer späteren Arbeit wieder über günstige Erfolge. Er injiziert anfangs meist 100 und steigt bis auf 500 Millionen Keime, Jochmann und Michaelis glauben ein gewisses therapeutisches Resultat von der kombinierten Behandlung mit Serum und Vaccine gesehen zu haben.

Endokarditis. Berichte über einzelne erfolgreich oder erfolglos behandelte Fälle von Streptokokken-Endokarditis übergehe ich. Bei dem wechselnden spontanen Ausgang dieser Krankheit haben diese Fälle für den Leser wenig Überzeugungskraft. Thompson hat 7 Fälle behandelt mit Dosen von 50 bis 200 Millionen. Er sah meist einen vorübergehenden Abfall der Temperatur. 3 Fälle wurden geheilt, 4 starben. Meakins beobachtete 9 Fälle von chronischer Streptokokken-Endokarditis, von denen er 5 vaccinierte, 4 als Kontrollfälle unvacciniert ließ. Alle 9 Fälle starben, die vaccinierten nach etwas längerer Krankheitsdauer. Diese Resultate sind nicht ermutigend.

Puerperalsepsis. Ausgedehntere Erfahrungen liegen vor über die Anwendung der Vaccination bei puerperalen durch Streptokokken bedingten Erkrankungen. Western berichtet über 100 puerperale Streptokokkenerkrankungen aus dem London-Hospital. Es handelte sich um die verschiedensten Formen der Erkrankung, Endometritis, Thrombophlebitis, Sepsis usw. 56 der Patienten wurden vacciniert, möglichst mit autogener Vaccine, 44 nicht. Die beiden Reihen sind nach Westerns eigener Angabe nicht völlig vergleichbar. Nur sehr schwere Fälle wurden vacciniert, die Kontrollserie enthält daher verhältnismäßig viele leichtere Fälle. Andrerseits sind in ihr auch einige rasch tödliche Fälle begriffen, die starben, ehe die Vaccine bereitet war. Die Mortalität der vaccinierten Fälle betrug 32 Proz., die der Kontrollfälle 55 Proz. Stellt man die Fälle zusammen, die intra vitam Streptokokken im Blut enthielten, so starben von den 27 Vaccinierten 52 Proz., von den 16 Nichtvaccinierten 87 Proz. Mitunter fiel schon nach der 1. Injektion die Temperatur dauernd ab, mitunter wurden vorübergehende Senkungen nach jeder Injektion beobachtet. Diese Resultate Westerns, die in kritischer Weise von ihm selbst dargestellt sind, sind recht bemerkenswert und fordern zu weiteren Versuchen auf.

Günstig sind auch die Erfahrungen von Rowlett, der über 54 vaccinierte Fälle von puerperalen, meist durch Streptokokken bedingten Erkrankungen berichtet. Auch er beobachtete häufig Senkung von Temperatur und Puls nach der Injektion.

Typhus-Vaccination.

Als die Vaccinationsbehandlung auf akute fieberhafte Infektionskrankheiten wie Sepsis, Endokarditis ausgedehnt wurde, lag es nicht mehr fern, sie auch bei Typhus anzuwenden. Wenn allerdings die Indikation für diese Behandlung bei der Sepsis zunächst in einer mangelhaften Immunitätsreaktion des Organismus gegenüber der Infektion gesehen wurde, so hatte dies Argument für den Typhus keine Geltung. Denn hier sind, wie die Untersuchung der Lysine und Agglutine zeigt, meist sehr ausgesprochene Reaktionen nachweisbar. Schon vor Jahren war in Deutschland die Vaccinationstherapie von C. Fraenkel und Petruschky versucht, aber wieder aufgegeben worden. Zurzeit wird sie in England, Amerika und den englischen Kolonien ziemlich häufig geübt. Während Raw, Anders, Richardson, in Deutschland Lüdke, keine Erfolge sahen, berichten Semple, Sappington, Leishman (36 Fälle), Sadler, Fletcher über gute Resultate. Die Dauer der Erkankung soll abgekürzt werden, die Erkrankung selbst leichter verlaufen. Komplikationen, Rückfälle sollen seltener sein. Aus den genauer mitgeteilten Kurven Sappingtons (22 Fälle) vermag man sich m. E. von dieser günstigen Wirkung nicht zu überzeugen. Leishman erwähnt, daß häufig unmittelbar auf die Injektion ein vorübergehender Temperaturabfall erfolgt. Die Dosierung ist sehr verschieden. Während Sappington, Semple kleine Dosen (5 bis 25 Millionen) mehrmals, ev. täglich geben, geben Fletcher, Leishman Dosen von 300 bis 500 Millionen in mehrtägigen Intervallen. Empfohlen wird frühzeitiger Beginn der Vaccination.

Newman hat 2 Fälle von chronischer bacillärer Dysenterie erfolgreich mit Vaccinationen behandelt.

Koli-Infektionen.

Die durch Kolibacillen hervorgerufene chronische Cystitis und Cystopyelitis ist vielfach Gegenstand der Vaccinationstherapie gewesen. Bei der großen Verschiedenheit der Kolistämme ist stets die Anwendung einer autogenen Vaccine erforderlich. Davis, Billings, Briscoe, Butler-Harris, Michaelis u. a. berichten über gute Erfolge, auch in sehr hartnäckigen, jeder sonstigen Therapie widerstrebenden Fällen; mitunter sei allerdings monatelange Behandlung erforderlich. Es wird allgemein zugegeben, daß manche Fälle auch durch langdauernde Vaccinationsbehandlung nicht beeinflußt werden. Die Bakteriurie ist sehr viel schwieriger zu beseitigen als die klinischen Symptome. M. Neißer, der in Frankfurt a. M. autogene Vaccine für zahlreiche Fälle herstellte, erfuhr durch eine Rundfrage, daß die Hälfte der Fälle gut beeinflußt sei, und zwar waren die Wirkungen bei der Pyelitis i. A. besser als bei der Cystitis. Strauß erzielte bei gleichzeitiger, lokaler Therapie und Vaccination meist Besserung, ist im ganzen von der Wirkung der Vaccine aber enttäuscht, ebenso wie Schneider. Auch die amerikanische gynäkologische Gesellschaft 1911 sprach sich dahin aus, daß bei der Pyelitis und Pyelonephritis der Schwangeren die Vaccinationsbehandlung keine besseren

Resultate gäbe als die bisherige Therapie. An der Lüthjeschen Klinik ist die Vaccinationstherapie in hartnäckigen Fällen von Kolicystitis und Cystopyelitis sowohl in Frankfurt wie in Kiel häufiger angewandt worden. Nicht alle Fälle wurden gebessert, manche, die bis dahin ganz refraktär gewesen waren, dagegen überraschend schnell.

Über ausgedehnte Erfahrungen mit der Vaccinationstherapie berichtet Wulff aus der Klinik Rovsings, der über 70 Fälle vacciniert hat. War die Infektion durch Steine bedingt worden, so gab die Vaccinationstherapie auch nach Entfernung der Steine keine zuverlässigen Resultate. Ebenso war die Beurteilung des Erfolges schwierig in den Fällen, wo eine primäre Adnexerkrankung, peritoneale Adhäsionen u. a. den Anlaß zur Infektion gegeben hatten. Es war hier schwer zu entscheiden, welcher Antell an der Besserung der Operation, welcher der Vaccination zuzuschreiben war. Das geeignetste Material zur Beurteilung boten die Fälle von chronischer oder auch rezidivierender primärer Cystopyelitis und Pyelonephritis. Hier war der günstige Erfolg zweifellos. Bei den akut rezidivierenden Formen hörten die Anfälle dauernd auf, auch in jahrelang bestehenden Fällen. Ebenso gingen die Erscheinungen in den chronischen Fällen zurück. Die entzündlichen Harnveränderungen, Eiter- und Eiweißgehalt, nahmen wesentlich ab, die Bakteriurie wurde dagegen kaum beeinflußt. Von 48 Fällen blieben 10 unbeeinflußt, 38 (= 79 Proz.) wurden geheilt oder wesentlich gebessert, während von 40 nichtvaccinierten klinisch gleichartigen Fällen 24 unbeeinflußt und nur 16 (= 40 Proz.) geheilt oder gebessert wurden. Der Einfluß auf den Eiweiß-, Eiter- und Bacillengehalt des Urins geht aus folgender Tabelle hervor, die prozentische Zahlen gibt.

Es bestanden:

	Albuminurie		Pyurie		Bakteriurie	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach
	der Behandlung		der Behandlung		der Behandlung	
Vaccinierte bei	94 Proz.	6 Proz.	100 Proz.	13 Proz.	100 Proz.	75 Proz.
Nicht Vaccinierte bei	61 „	50 „	100 „	67 „	100 „	61 „

Die Indikation zur Vaccinationsbehandlung sieht Wulff gegeben in allen chronischen, refraktären Fällen, soweit sie nicht durch Steine oder andere chirurgische Grundleiden bedingt sind, ferner in den chronischen oder akut rezidivierenden Fällen, die mit stärkeren Entzündungserscheinungen einhergehen.

Auch nach unsern eigenen Eindrücken leistet zweifellos die Vaccinationstherapie in manchen besonders refraktären Fällen von Infektion der Harnwege Gutes, andererseits gibt es Fälle, in denen sie völlig versagt. Sind Hindernisse der Harnentleerung da, so müssen diese beseitigt werden, bei bestehender Retention wird man sich kaum Erfolge von der Vaccinationsbehandlung versprechen dürfen.

Man beginnt die Behandlung meist mit kleinen Dosen, etwa 5 bis 10 Millionen, und steigt auf etwa 100 bis 200 Millionen.

Sehr beachtenswert ist der Tierversuch von Bloch, der eine experimentell erzeugte und seit 7 Wochen bestehende Cystitis durch Vaccination zur Heilung mit Verschwinden der Bacillen brachte.

Tuberkulintherapie.

Es ist nicht unsere Absicht, eine Übersicht über die Tuberkulintherapie zu geben, die bereits vor Wright ausgedehnte Anwendung gefunden und eine sehr große Literatur veranlaßt hat. Die Arbeiten Wrights sind wohl eine der Ursachen gewesen, daß auch viele Kreise, die bis dahin der Tuberkulintherapie ablehnend gegenüberstanden, erneute Versuche mit ihrer Anwendung machten. Auch heute noch stehen sich die Ansichten über den Wert des Tuberkulins z. T. recht unvermittelt gegenüber. Bei dem unregelmäßigen Verlauf, den gerade die Lungentuberkulose zeigt, ist es schwer, zu objektiven Urteilen zu gelangen; auch die Anhänger der Therapie kommen oft über „Eindrücke“ nicht hinaus. Mehr noch als auf andern Gebieten der Opsoninlehre und der Vaccinationstherapie vermißt man hier das Vorliegen ausgedehnter Tierexperimente, in denen gleichartigere Versuchsbedingungen geschaffen werden können als in der menschlichen Pathologie. Wir sind jetzt anscheinend in der Lage, experimentell Lungentuberkulosen zu erzeugen, die der menschlichen Tuberkulose ähneln. Im großen angestellte Versuche über die Wirksamkeit des Tuberkulins bei dieser experimentellen Lungentuberkulose könnten uns vielleicht ein klareres Urteil ermöglichen.

In den folgenden Zeilen soll nur auf einige im Zusammenhang mit den Arbeiten Wrights stehende Punkte hingewiesen werden.

Vielfach angewandt wird, besonders in England, das Tuberkulin zur Behandlung der Lymphdrüsentuberkulose. Loreday und Ransbottom, Philip, Mac Watters, Butler-Harris, Western, Carmalt-Jones berichten über günstige Erfolge. Letzterer stellt die Behandlungsresultate der Wrightschen Abteilung zusammen. Von 87 dauernd beobachteten Fällen wurden 79 nur mit Tuberkulin behandelt, erweichte Drüsen wurden mitunter punktiert. Bei den 8 weiteren Fällen waren chirurgische Maßnahmen erforderlich. Von den 79 nur spezifisch behandelten Fällen wurden 27 geheilt, 22 sehr gebessert, 18 gebessert, 12 blieben unverändert oder wurden schlechter. Man sieht aus dieser Zusammenstellung, daß auch die nach den Grundsätzen der Opsoninlehre erfolgende Behandlung nicht beanspruchen kann, in jedem Falle die Heilung zu bringen. Die Wrightsche Schule beginnt meist mit Dosen von $^1/_{20000}$ mg T. R.*), injiziert in etwa 10tägigen Intervallen, und steigt vorsichtig an innerhalb von Monaten, etwa bis zu $^1/_{4000}$ mg, bleibt aber, wenn schon auf kleine Dosen Besserung erfolgt, bei diesen lange stehen. Handelt es sich um vereiterte Drüsen mit Mischinfektion, so werden die Erreger der Mischinfektion mit zur Vaccination verwandt.

In Deutschland hält man i. A. an einer stärkeren Steigerung der Tuberkulindosen fest. Auch in der Kieler Medizinischen Klinik haben wir oft Gutes von der Behandlung der Lymphdrüsentuberkulose mit langsam steigenden Dosen Tuberkulin gesehen.

Die Behandlung des Lupus mit Tuberkulin allein hat kaum mehr

*) Die Angaben der englischen Schule beziehen sich auf die Trockensubstanz (1 ccm T. R. = 2 mg Trockensubstanz).

viel Freunde. Selbst Carmalt-Jones gibt in seiner Zusammenstellung der Wrightschen Fälle zu, daß die von ihm als ganz günstig betrachteten Resultate verschieden beurteilt werden könnten. Western, der über 80 Fälle des London-Hospitals berichtet, sah gute Erfolge nur bei den ulcerierenden Formen, er vaccinierte dabei häufig auch mit den andern Keimen (Staphylo-, Streptokokken), die in den ulcerierten Flächen gefunden wurden. Trockene Lupusformen gaben nur bei gleichzeitiger Anwendung der Röntgenstrahlen gute Resultate, dann allerdings oft auch in solchen Fällen, die gegenüber der Röntgenbestrahlung allein refraktär waren.

Bei der Tuberkulose der ableitenden Harnwege lauten die englischen Berichte ganz günstig, soweit es sich um vorwiegende Erkrankung der Blase handelt (Loreday und Ransbottom, Pardoe, Walker). Die Nierentuberkulose scheint — wenigstens solange sie einseitig ist — auch in England mehr das Feld des Chirurgen geblieben zu sein. Die Dosierung der Wrightschen Schule ist sehr vorsichtig, etwa $^1/_{25000}$ bis $^1/_{15000}$ mg, selten bis zu $^1/_{4000}$ mg. Hohlweg (weitere Literatur s. bei diesem) ist neuerdings wieder in Deutschland für die Tuberkulinbehandlung der nicht zur Operation geeigneten Fälle von Nierentuberkulose eingetreten und berichtet über weitgehende subjektive und objektive Besserungen. Sobald aber die Einseitigkeit des Prozesses die Entfernung der kranken Niere zuläßt, dürfte die operative Behandlung unbedingt vorzuziehen sein. Die guten Erfolge der Chirurgen (Israel, Suter u. a.), die über 75 bis 90 Proz. Dauererfolge berichten, scheinen der Tuberkulintherapie oder dem bloßen Abwarten wesentlich überlegen zu sein. Nach Wildbolz' Zusammenstellung sterben von den Nichtoperierten 70 Proz. Da die Blasentuberkulose meist sekundär ist und sich zu bessern pflegt, wenn der anderswo gelegene Hauptherd sich beseitigen läßt, so ist auch hier zunächst die Frage zu erörtern, ob durch eine Operation (Hoden-, Nierenexstirpation) Besserung geschaffen werden kann. In den nicht zur Operation geeigneten Fällen mag die Tuberkulinbehandlung versucht werden.

Rivière, Philipp, Gray, Western berichten aus England über gute Erfolge der Tuberkulintherapie bei der chirurgischen Tuberkulose (Knochen-, Gelenktuberkulose, Haut- und Unterhautbindegewebe-Ulcerationen). Smith stellt 34 vaccinierte Fälle von Arthritis tuberculosa aus dem St. Mary's Hospital (Wright) zusammen. Der Erfolg sei, auch in sehr hartnäckigen, bis dahin vergeblich behandelten Fällen sehr gut. Die die Gelenkerkrankung komplizierenden Fisteln seien sämtlich geheilt. Carmalt-Jones berichtet aus dem gleichen Hospital über 50 Fälle von tuberkulösen Geschwüren, Fisteln, Abscessen. 10 Fälle wurden geheilt, 20 sehr gebessert, 9 gebessert, 11 blieben unverändert oder wurden schlechter. Michaelis behandelte im Virchow-Krankenhaus 50 Fälle chirurgischer Tuberkulose mit Tuberkulin erfolglos, Wolfsohn sah bei Gelenktuberkulose meist einen günstigen Einfluß. Neuerdings scheint das Tuberkulin Rosenbach von den deutschen Chirurgen häufiger verwendet zu werden.

Lungentuberkulose. In der spezifischen Behandlung der Lungentuberkulose ist die Wrightsche Schule recht zurückhaltend gewesen.

Auch die Anhänger Wrights fordern — wie die meisten deutschen Autoren —, daß erst nach der Entfieberung mit der Tuberkulintherapie begonnen werden solle. Sie halten i. A. an den kleinen von Wright empfohlenen, nur wenig steigenden Dosen fest. Bemerkenswert ist aber, daß Latham und Inman auch mit den in Deutschland üblichen steigenden Dosen bis zu 3 mg herauf — allerdings per os — bei gleichzeitiger Indexbestimmung Versuche gemacht haben. Auch nach diesen größeren Dosen sahen sie nicht die gefürchtete protrahierte negative Phase, sondern bekamen ähnliche negative und positive Schwankungen wie bei kleinen Dosen.

In Deutschland wendet man fast allgemein langsam steigende Dosen an, mit kleinsten Dosen anfangend, sucht aber Fieberreaktionen entweder ganz zu vermeiden oder nur gerade zu erreichen. Turban und Baer betonen ausdrücklich, daß sie mit diesen größeren Dosen bessere Resultate erzielen als mit den kleinen, an der Hand der Indexschwankungen ausgewählten.

Vielfach wird die gleichzeitige Anwendung von Mischvaccinen (Staphylo-, Strepto-, Pneumokokken) bei Behandlung der offenen Lungentuberkulose empfohlen.

Allen, Rothschild u. a. empfehlen eine autogene Tuberkulosevaccine aus dem Sputum zu gewinnen. Größere Erfahrungen über diese mühsame Methode liegen kaum vor.

Otitis media.

Hamilton, Mac Donald, Weston und Kolmer haben die Otitis media, besonders nach Scharlach, durch Vaccinationen mit den aus dem Ohreiter gezüchteten Mikroben (Staphylo-, Streptokokken, Pseudodiphtherie, Pyocyaneusbacillen) behandelt. Mac Donald hatte bei 13 subchronischen Fällen von 1 bis 3 Monaten Dauer mit autogener Vaccine sehr gute Erfolge. 17 chronische Fälle waren der Behandlung weit weniger zugänglich. In einigen trat allerdings rasche und völlige Heilung ein, die meisten blieben entweder unbeeinflußt oder erschienen gebessert nur während der Dauer der Behandlung. Weston und Kolmer verglichen 100 vaccinierte und 200 nicht vaccinierte Fälle. Die Zahl der Heilungen wurde durch die Vaccination nicht erhöht, in beiden Fällen wurden 15 Proz. ungeheilt entlassen, die Dauer der Krankheit wurde aber wesentlich abgekürzt. Mitunter trat die Heilung nach einer Injektion fast kritisch ein. Sie impften mit steigenden Dosen in Intervallen von 5 bis 8 Tagen. Die Dosen betrugen meist 15 bis 80 Millionen, bei Streptokokken 5 bis 10 Millionen.

Allen sah gute Erfolge der Vaccinationsbehandlung bei akuter und chronischer Conjunctivitis und Ulcus corneae. Er impfte mit den von der erkrankten Conjunctiva oder Cornea gezüchteten Bakterien (Gono-, Pneumo-, Streptokokken, Morax-Axenfelds Diplobacillen u. a.). Die Dosen seien ziemlich groß zu wählen.

Wright hat schon seit längerer Zeit bei Maltafieber mit dem Erreger vacciniert. Er beobachtete einen günstigen Einfluß auf diese sehr langwierige und zu Rezidiven neigende Krankheit. Basset-Smith

konnte allerdings in 47 genau beobachteten Fällen einen Einfluß der Vaccination auf die Krankheitsdauer nicht feststellen.

Bei Lungenaktinomykose mit Empyem erzielte Wynn durch Behandlung mit autogener Vaccine unter gleichzeitigem Indexanstieg guten Erfolg.

Bei chronischem Rotz des Menschen, einer im allgemeinen der Therapie sehr wenig zugänglichen Erkrankung beobachteten Wright, Cramp Heilung im Anschluß an die Vaccination.

Eyre und Payne, Goadby, Carmalt-Jones und Humphreys haben die Vaccination in größerem Umfang bei der Pyorrhoea alveol. angewendet, die Vaccine wurde aus den in der Tiefe des Krankheitsherds gefundenen Mikroben (Staphylo-, Streptokokken) gewonnen. Allgemeine Anerkennung hat dieses Verfahren auch in England nicht gefunden (Sitzungsber. der Zahnärztl. Abt. der Kgl. med. Ges.). Es sei bisher nicht bewiesen, daß man mit der Vaccination allein — ohne gleichzeitige chirurgische Maßnahmen — Erfolge habe, ferner nicht, daß Fälle durch die Vaccination geheilt würden, die sonst refraktär blieben.

Heilung einer durch Influenzabacillen hervorgerufenen Endokarditis durch Vaccination berichtet Horder.

Bei schwerer Meningitis cerebrospinalis sahen Mackenzie und Rundle Heilung nach Injektion abgetöteter Meningokokken. Allerdings wurde gleichzeitig die Lumbalpunktion ausgeführt. Radmann hatte bereits 1907, anscheinend ohne Kenntnis der Wrightschen Bestrebungen, das lebende Meningokokken enthaltende Lumbalpunktat einer Meningitis subcutan injiziert und damit Bahnen beschritten, die jetzt auf dem Gebiet der Cholera- und Typhusschutzimpfung ausgedehntere Anwendung finden.

Forbes und Newsholme vaccinierten 3 Fälle von durch Diphtheriebacillen hervorgerufener Rhinitis membranacea. Die Membranen stießen sich rasch ab, die Diphtheriebacillen schwanden aber nicht.

Bei ulcerierenden Carcinomen wendet Wright seit längerer Zeit Vaccinationen mit dem Doyenschen Micrococcus neoformans an, in dem er eine Ursache des raschen Zerfalls und der entzündlichen Erscheinungen vermutet.

Bei Colitis chronica und Colica mucosa haben Wright, ferner Steel und Perkins vacciniert. Die Vaccinen wurden aus Bakterien (Streptokokken, Aerogenes u. a.) hergestellt, die aus den Stuhlentleerungen gezüchtet waren. Es erscheint sehr fraglich, ob die so isolierten Keime irgendeine ursächliche Bedeutung für die Erkrankung haben.

Wright geht neuerdings noch wesentlich weiter. Er glaubt manche Verdauungsstörungen auf eine bakterielle Infektion oder Intoxikation durch aus der Mundhöhle, speziell von cariösen Zähnen herstammende Bakterien zurückführen zu müssen und vacciniert z. B. Fälle von Verdauungsstörungen, bei denen eine Pyorrhoe besteht, mit den bei dieser gefundenen Bakterien, häufig Streptokokken.

Er glaubt, daß auch manche Fälle von Epilepsie, die im Anschluß an eine Encephalitis in der Kindheit entstanden sind, der Vaccinations-

therapie zugänglich seien, daß ferner bei Diabetes mit Furunculose die Infektion mit Staphylokokken nicht immer die Folge, sondern mitunter vielleicht die Ursache des Diabetes sei, und daß dementsprechend in solchen Fällen auch der Diabetes selbst durch eine Vaccination beeinflußt werden könnte.

Wright, Horder, Briscoe, Ball glauben die chronische Arthritis vielfach als Folge einer an anderer Stelle des Organismus lokalisierten Infektion ansehen zu können. Sie fahnden nach Krankheitsprozessen und Krankheitserregern im Mund, auf den Tonsillen, im Darm, im Endometrium, suchen eine autogene Vaccine — meist wurden Streptokokken benutzt — zu gewinnen und glauben anscheinend Erfolge zu sehen. Bei hartnäckigen geschwürigen Prozessen der Körperoberfläche, die aus anderen Ursachen entstanden sind (Röntgenstrahlen, Carbolsäure u. a.) sind Mischvaccinen aus den im Geschwürsgrund gefundenen Bakterien benutzt werden (Staphylo-, Streptokokken u. a.). Ähnlich soll sich bei der Rupia syphilitica neben der spezifischen Behandlung die Vaccination mit Strepto- und Staphylokokken bewähren (Wright).

Es gibt kaum eine Krankheit, bei der nicht von den unbedingten Anhängern der Vaccinationstherapie diese versucht worden ist. Bushnell vermutet einen parasitären Ursprung der perniziösen Anämie und vacciniert mit Stämmen, die aus der Mundhöhle oder den Faeces der Patienten isoliert sind. Robertson und Mac Rae behaupten, bei Paralyse und Tabes gute Erfolge durch Vaccination mit dem sog. Bac. paralyticans erzielt zu haben, einem pseudodiphtherieartigen Bacillus, der gelegentlich im Gehirn verstorbener Paralytiker gefunden ist. Mac Carrison behandelt Kropf in Indien mit Vaccine aus Stuhlbakterien und will raschen Rückgang des Halsumfanges beobachtet haben. Menzer hat — angeblich mit Erfolg — Thyreoiditis acuta, Polyneuritis, Ischias nach Angina oder Polyarthritis mit Streptokokkenvaccine behandelt.

Wenn hier irgendeine Wirkung beobachtet werden kann, so kann es sich doch nur um die Reaktion des Organismus auf die Einbringung eines bacillären Antigens handeln, nicht um eine spezifische Wirkung. Derartige unspezifische Wirkungen sind früher wiederholt für das Tuberkulin behauptet worden, so bei Leukämie, Paralyse.

Die Vaccinationstherapie hat sich auf gewissen Gebieten der Pathologie eingebürgert, besonders bei den Staphylo- und Gonokokkeninfektionen, und ist hier als wertvolle Bereicherung unserer therapeutischen Maßnahmen anzusehen. Die Erfahrungen über ihre Wirkung bei Koli-Infektionen sind ebenfalls großenteils günstig, bei manchen andern Erkrankungen, wie Bronchitis, Heufieber, erlauben sie ein sicheres Urteil noch nicht. Die Bemühungen, die Vaccinationstherapie bei den akuten Infektionskrankheiten anzuwenden (Pneumonie, Typhus), haben keine allgemeine Anerkennung gefunden. Die lokalisierten Infektionen scheinen das Hauptfeld dieser Therapie zu bleiben.

II. Diagnose und Prognose der angeborenen Herzfehler.

Von

M. Abelmann-St. Petersburg.

Literatur.

Das nachstehende Literaturverzeichnis berücksichtigt nur diejenigen Arbeiten, die in enger Beziehung zum Thema stehen.

1. Arnheim, G., Ein Fall von angeborener Pulmonalstenose. Berliner klin. Wochenschr. 1905. S. 8.
2. Arnold, J., Ein Beitrag zu der normalen und pathologischen Entwicklungsgeschichte der Vorhofscheidewand des Herzens. Virchows Arch. **51**. 1870. S. 220.
3. Banholzer, M., Über das Verhalten des Blutes bei angeborener Pulmonalstenose. Zentralbl. f. inn. Med. 1894. S. 521.
4. Bayer, J., Zur Kasuistik der Defekte im Septum ventriculorum. Diss. Gießen 1895.
5. Dokutschajewa, Zur Frage von der Bedeutung des ungleichmäßigen Pulses für die Diagnose der Ductusapertur. (russ). Boleitschnaja. Gaz. Botkina 1903. Nr. 1.
6. Dresler, K., Beitrag zur Diagnose der Persistenz des Ductus Botalli. Jahrb. f. Kinderheilk. **56**. 1902. S. 705.
7. v. Ettlinger, Zur Kasuistik der angeborenen Herzfehler. Arch. f. Kinderheikunde. **12**. 1891. S. 348.
8. Frank, François, Sur le diagnostic de la persistance du canal artériel. Gaz. hebdom. de méd. et de chir. 1878. S. 588.
9. Gerhardt, C., Persistenz des Ductus arteriosus Botalli. Jenaische Zeitschr. f. Med. u. Naturwiss. **3**. 1867. S. 105, und Lehrb. d. Kinderkrankh. 5. Aufl. **1**. 1897.
10. Hayem, Cyanose et Hyperglobulie. Méd. mod. 1895. S. 397.
11. His, W., Beiträge zur Anatomie des menschlichen Körpers. Leipzig 1886.
12. Heubner, O., Lehrb. d. Kinderkrankh. **2**. 1906. S. 352.
13. Hochhaus, Über das Offenbleiben des Ductus Botalli. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **51**. 1893. S. 1.

14a. Hochsinger, C., Die Auskultation des kindlichen Herzens. Wien 1890.
14b. — Erkrankungen des Kreislaufsystems. Pfaundler und Schloßmanns Handb. f. Kinderheilk. **2**. S. 402.
14c. — Ein Fall von angeborener Aortenstenose. Wiener med. Presse. **2**. 1890. S. 9.
14d. — Dextrokardie, Situs viscerum inversus, Pulmonalstenose. Wiener Klinik. **2**. 1891. S. 56.
14e. — Über Diagnostik angeborener Herzfehler bei Kindern nebst Bemerkung über Transposition der arteriellen Herzostien. Ebenda.
14f. — Diagnostische Betrachtungen über drei seltene Formen infantiler Kardiopathien. Jahrb. f. Kinderheilk. **57**. S. 64.

15. von Hüttenbrenner, Lehrb. d. Kinderkrankh. 2. Aufl. Wien 1888. S. 283.
16. Jacobi, Funktionelle und organische Herzkrankheiten im Kindesalter. Wiener klin.-therap. Wochenschr. 1900. S. 10.
17. v. Jaksch, Verhandl. d. 6. Versammlung d. deutsch. Gesellsch. f. Kinderheilk. Dresden 1889.
18. Krehl, L., Ein Fall von Stenose der Lungenarterie mit Defekt der Ventrikelscheidewand und eigentümlichen Blutveränderungen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **44**. 1889.
19. Kußmaul, Über angeborene Enge und Verschluß der Lungenarterienbahn. Zeitschr. f. rat. Med. **26**. S. 99.
20. Lebert, H., Die angeborenen Herzkrankheiten im Ziemßens Handb. d. spez. Path. **6**. 1879. S. 735.
21. Lindes, G., Ein Beitrag zur Entwicklung des Herzens. Diss. Dorpat. 1865.
22. Malassez, G., De la numération des globules rouges du sang. Arch. de Physiol. norm. et Path. 1874.
23. Moussous, A., Maladies congénitales du cœur. Paris, zit. nach Vierordt.
24. Neußer, Die Cyanose. Drasches Bibliothek. Wien und Leipzig. 1894. S. 306.
25. Pacanowski, Fall von angeborener Kommunikation der Herzventrikel. Virchow-Hirschs Jahrb. 1883. S. 156.
26a. Peacock Thorn, On malformations of the human heart with original cases. London 1866.
26b. — On some of the causes and effects of valvular disease of the heart. Med. Times and Gaz. **1**. 1866.
26c. — Atresia of the orifice of the pulmonary artery. Transact. of the Path. **20**. 1869. S. 61.
26d. — Malformations of the heart. Transact. of the Path. **32**. 1881. S. 35.
27. Pietrowski, Zur Lehre von den Veränderungen des Blutes bei organischen Herzfehlern. Wiener klin. Wochenschr. 1869. Nr. 24.
28a. Rauchfuß, C., Die angeborenen Entwicklungsfehler und die Fötalkrankheiten des Herzens und der großen Gefäße. Gerhardts Handb. d. Kinderkrankh. **4**. 1878. 1. Abt.
28b. — Über zwei Reihen angeborener Erkrankungen und Mißbildungen des Herzens. Zentralbl. f. med. Wissensch. 1864. S. 682, und St. Petersburger med. Zeitschr. 1864. S. 374.
28c. — Die angeborene Verengerung und Verschließung des Aortenostiums. Gerhardts Handb. l. c. S. 119.
29. Reinert, Über die Vermehrung der Blutkörperchenzahl bei Sauerstoffmangel. Münchner med. Wochenschr. 1895. S. 345.
30. Rilliet und Barthez, Traité clinique et pratique des maladies des enfants. Paris. **2**. 1887. S. 86.
31a. Roger, H., Recherches cliniques sur la communication congénitale de deux cœurs par inocclusion du septum interventriculaire. Bull. de l'acad. de méd. Paris. **8**. 1879. S. 1074.
31b. — De l'inocclusion du septum interventriculaire. Rev. de méd. franç. 1879. S. 681.
32a. Rokitansky, Über einige der wichtigsten Krankheiten der Arterien; Aneurysma und Offenbleiben des Ductus arteriosus. Denkschr. d. k. k. Acad. d. Wiss. Wien 1852.
32b. — Defekte der Scheidewände des Herzens. Wien 1875.
33. Schabad, J., Ein Fall von angeborenem Herzfehler. Arch. f. Kinderkeilk. **47**. S. 287.
34. v. Starck, Bemerkungen über das Vorkommen akzidenteller Herzgeräusche bei Kindern im ersten Lebensjahre. Zentralbl. f. Kinderheilk. **4**. 1902.
35. Steffen, A., Krankheiten des Herzens. Berlin 1889.
36. Sokolow, D., Zwei Fälle von Herzfehlern bei Kindern. Protokolle d. Gesellschaft d. Kinderärzte in St. Petersburg (russisch). 1891.
37. Taruffi, C., Sulle malattie congenita e sulle anomalia del cuore. Memorie della società medico-chirurg. di Bologna. **8**. S. 1.

38a. Thérémin, E., Note sur l'involution des voies foetales. Rev. mens. des malad. de l'enf. 5. 1887. S. 64.
38b. — Etudes sur les affections congénitales du cœur. Paris 1895.
39. Variot, Note sur l'hyperglobulie. Soc. méd. des hôpit. de Paris. 1895.
40. Vaquez, H., Sur une forme spéciale de cyanose, s'accompagnante d'hyperglobulie excessive et persistante. Bull. méd. 6. 1892. S. 849.
41. Vierordt, H., Die angeborenen Herzkrankheiten. Nothnagels spez. Path. u. Therap. 15. I. T. II. Abt.
42. Vulpian, Oblitération presque complète de l'orifice de l'art. pulm. Bull. de la Soc. anat. 1869. S. 79, zit. nach Vierordt.
43. West-Henoch, Handb. d. Kinderkrankh. Berlin 1865. S. 290.
44. Zinn, W., Zur Diagnose der Persistenz des Ductus arteriosus Botalli. Berliner klin. Wochenschr. 1898. S. 433.

Die angeborenen Herzfehler haben schon seit langer Zeit das große Interesse der Kliniker und Anatomen in Anspruch genommen, besonders seit den grundlegenden Arbeiten von Lindes, Arnold, His und Rokitansky, deren anatomische und embryologische Studien das eigentliche Fundament zu unserem Wissen auf diesem Gebiete geschaffen haben, dann aber seit den klassischen Arbeiten von K. Rauchfuß und H. Lebert, die als erste den Versuch gemacht haben, die angeborenen Herzanomalien vom klinischen Standpunkte zu beleuchten. Eine ganze Reihe von hervorragenden Klinikern und Ärzten widmete sich alsdann dem Studium der in Rede stehenden Affektionen, — Peacock, Taruffi, Grancher, Rilliet-Barthez, Hochsinger, Roger, Vierordt und viele andere haben sich entschieden große Verdienste an der Schaffung einer Symptomatologie der angeborenen Herzfehler erworben. Für jede einzelne Form derselben wurden charakteristische akustische Zeichen, die durch sorgfältig ausgeführte physikalische Untersuchungsmethoden gewonnen worden waren, aufgestellt. Man gewann aber bald in praxi die Überzeugung, daß diese charakteristischen Zeichen nicht immer eindeutig seien. Man überzeugte sich, daß aus einer Verbreiterung der Herzdämpfung nach links nicht immer eine Vergrößerung des linken Ventrikels erschlossen werden dürfe; man kam zur Einsicht, daß die genaue Bestimmung, ob der rechte, oder der linke Ventrikel dilatiert und hypertrophiert ist, oft recht schwierig sei, denn ein großer Teil der Dämpfungsfiguren, die sich bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern in der Gegend des linken Ventrikels nachweisen lassen und auf letzteren bezogen werden, verdankt seinen Ursprung einer Dilatation des rechten Ventrikels. Dieses Faktum kann zum Teil seine Erklärung darin finden, daß bei Kindern das Herz eine mehr horizontale Lage einnimmt, wie es Steffen, Benecke, Wassilewski und andere bewiesen haben, weshalb rechts von der Mittellinie des Brustkorbes nur der rechte Vorhof mit den Hohlvenen und ein ganz kleiner Abschnitt des rechten Ventrikels verbleiben, während die Hauptmasse des letzteren ($^3/_4$ bis $^4/_5$) links von der Mittellinie zu liegen kommt. Hauptsächlich spielt aber hier der Umstand mit, daß bei der Mehrzahl der angeborenen Herzfehler der rechte Ventrikel viel mehr in Mitleidenschaft gezogen wird als der linke; ersterer erweitert und vergrößert sich bedeutend, verdrängt den linken Ventrikel nach links und hinten, so daß letzterer

zuweilen nur als ein Anhängsel des stark dilatierten und hypertrophierten rechten Ventrikels erscheint, und die ganze Herzspitze zuweilen nicht von der linken, sondern von der rechten Kammer gebildet wird. Solche Präparate von Herzen befinden sich im anatomischen Museum des Elisabeth-Kinderspitals und stammen von drei in meiner Beobachtung gewesenen Fällen angeborener Herzfehler.

Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß durch die Einführung der Radiographie ein großer Fortschritt in der Bestimmung der Herzgrenzen gewonnen worden ist. Gerade zur Veranschaulichung der Lage des Herzens und der Größenverhältnisse beider Herzhälften bei angeborenem Herzfehler ist die röntgenologische Herzgrenzenbestimmung der perkutorischen entschieden überlegen, dabei muß der direkten Durchleuchtung vor der Photographie unbedingt der Vorzug gegeben werden. Bei Besprechung der speziellen Diagnose werden wir noch Gelegenheit haben, auf diese Untersuchungsmethode zurückzukommen.

Im allgemeinen sind die aus der Perkussion und Röntgenisation sich ergebenden Zeichen der Größenzunahme und Arbeitsvermehrung des Herzens für die topische Diagnose der angeborenen Herzaffektionen weniger verwertbar und weniger maßgebend, als die auskultatorischen Symptome, die doch entschieden die Hauptrolle spielen. Aber auch letztere lassen den Diagnostiker häufig im Stich; dies ist auch leicht verständlich, wenn man berücksichtigt, daß beim kindlichen Organismus wegen der besonderen Leitungsverhältnisse des Thorax und der vom Erwachsenen abweichenden Lage des Herzens und dessen einzelner Abschnitte die Lokalisation der Geräusche oft sich wesentlich anders gestaltet, als es dem bekannten Schema entspricht. Hauptsächlich kommt aber hier der Umstand zur Geltung, daß die einzelnen angeborenen Anomalien, z. B. die Pulmonalstenose, das Offenbleiben der Kammerscheidewand usw., selten rein und per se vorkommen; es handelt sich doch gewöhnlich um Kombinationen von Anomalien, die eben das klinische Bild komplizieren: neben fötalen Entzündungsvorgängen und Mißbildungen an den Herzostien bestehen häufig intrakardiale Kommunikationswege zwischen beiden Kreisläufen usw. So ist es denn verständlich, daß die in den Lehrbüchern und Monographien für die einzelnen Formen der angeborenen Fehler aufgestellten akustischen Symptomenkomplexe in praxi schwer zu verwerten sind und durchaus nicht immer der Kompliziertheit der Kreislaufverhältnisse gerecht werden. Der Typus zeigt hier eben nur, wie die Dinge in Wirklichkeit nur selten vorkommen!

Dabei muß hier die durch eine ganze Reihe von Obduktionsbefunden erhärtete Tatsache erwähnt werden, daß einzelne angeborene Herzanomalien, und zuweilen sogar recht komplizierte, viele Jahre hindurch ohne physikalische Symptome von seiten des Herzens verlaufen können. Warum nun in dem einen Falle bei relativ geringfügigen Störungen laute Geräusche entstehen, im anderen, zuweilen mit recht komplizierten Anomalien, nichts Krankhaftes am Herzen entdeckt werden kann, das entzieht sich vollkommen unserer Beurteilung. Einige Autoren haben es versucht, diese scheinbar paradoxe Tatsache zu erklären, doch sind die angeführten

Gründe nur Hypothesen, die den Stempel theoretisch-mechanischer Konstruktion an der Stirn tragen und einer strengen Kritik nicht standhalten können.

Im Verlaufe meiner 25jährigen Tätigkeit am klinischen Elisabethspitale habe ich Gelegenheit gehabt, 29 Fälle von angeborenen Herzanomalien zu beobachten; die Mehrzahl dieser Kinder kam in meine Behandlung schon im frühesten Alter, und ich bemühte mich, mit denselben in Konnex zu bleiben; ab und zu wurden die Kinder in die stationäre Abteilung des Hospitals aufgenommen, verblieben dort einige Monate, um dann wieder entlassen zu werden; stellten sich aber dann häufig in der Ambulanz vor. 7 von diesen 29 Fällen kamen zur Sektion. Zum genannten Material kann ich noch 5 Fälle aus meiner Privatpraxis hinzufügen. Auf Grund dieses Materials soll hier der Versuch gemacht werden, einige diagnostische und prognostische Gesichtspunkte hervorzuheben.

Wird bei einem Kinde ein Geräusch am Herzen konstatiert, so muß vor allem die erste Frage gelöst werden, — handelt es sich um ein organisches Geräusch, oder aber um ein akzidentelles, das ja in der Mehrzahl der Fälle dem anämischen gleichbedeutend ist. Es haben Charles West und namentlich Hochsinger betont, daß anämische Geräusche im frühen Kindesalter zu den größten Seltenheiten gehören. Hochsinger konnte unter 94 Fällen von stark ausgesprochener Blutarmut bei Kindern im Alter bis zu 4 Jahren nicht ein einziges Mal ein Geräusch am Herzen nachweisen; unter 55 anämischen Kindern im Alter über 4 Jahre fand sich ein solches nur 13mal. Auf Grund seines Materials behauptete Hochsinger, daß bei Kindern bis zum 4. Lebensjahre jedes am Herzen wahrnehmbare Geräusch a priori auf eine organische Erkrankung hindeuten müsse. Dieser Standpunkt, der auch von Soltmann, Henoch, Delabost und anderen verfochten wurde, ist jetzt nicht mehr haltbar, seitdem von Thiemich, Heubner, Starck, Jacobi, Abelmann und anderen Fälle von anämischen Geräuschen bei kleinen Kindern beschrieben worden sind: doch muß unbedingt Hochsinger beigepflichtet werden, daß anämische Geräusche bei Kindern im Alter von 1 bis 4 Jahren nicht häufig beobachtet werden, — eine Tatsache, die bei der differentiellen Diagnose durchaus zu verwerten ist.

Zur weiteren Charakteristik der anämischen Geräusche muß berücksichtigt werden, daß dieselben immer in der Herzsystole, nie in der Diastole zu hören sind und dabei den ersten Ton nicht ganz verdecken, sie sind nicht besonders laut, haben einen weichen, blasenden Timbre, werden am deutlichsten wahrgenommen an der Herzbasis, nach dem Rücken werden sie nicht fortgeleitet; sie verschwinden häufig in der horizontalen Lage der Kinder, um bei deren Aufrichtung wieder in Erscheinung zu treten. Daß dabei die üblichen Zeichen der Anämie nicht fehlen dürfen, ist selbstverständlich.

Organische Geräusche können auch durch sog. Venengeräusche, die bei jungen Kindern, im Gegensatz zu den anämischen Geräuschen, recht häufig zu vernehmen sind, vorgetäuscht werden. Diese sind neben dem

Brustkorb zu beiden Seiten des Sternum bis zur 2. bis 3. Rippe zu hören und pflanzen sich in die Halsvenen fort; bei starker Wendung des Kopfes nach links oder rechts werden dieselben verstärkt, bei gerader Kopfhaltung abgeschwächt oder sogar aufgehoben; daher besteht gewöhnlich gleichzeitig lautes Venensausen am Halse. Charakteristisch für diese Venengeräusche ist ihr konstantes Verhalten während der ganzen Herzphase. Die Herztöne sind dabei deutlich zu hören, da die Venengeräusche im Bereiche des Thorax nur als leises, weiches, kontinuierliches Sausen sich darstellen. Auch durch intrathorakale Venenkompression (Bronchialdrüsen, Thymushyperplasie) können ähnliche Geräusche hervorgerufen werden.

Endlich müssen hier noch die kardio-pulmonalen Geräusche, die Hochsinger ganz besonders eingehend abgehandelt hat, in Betracht gezogen werden. Diese Geräusche entstehen bekanntlich in den dem Herzen zunächst gelegenen Lungenpartien durch Einwirkung des mit den Herzphasen verbundenen wechselnden Luftgehaltes der Lungenränder während der Einatmung. Vorbedingung für diese Geräusche sind frequente Atmung und frequente Herztätigkeit; bei inspiratorischem Atemstillstande werden sie verstärkt, bei starker Exspiration abgeschwächt oder ganz aufgehoben.

Im allgemeinen wird wohl die Unterscheidung der organischen von den akzidentellen Geräuschen keine große Schwierigkeit bereiten, und die erste Frage somit leicht gelöst werden können. Es tritt alsdann die zweite Frage an uns heran, — handelt es sich um einen angeborenen oder erworbenen Herzfehler? Diese Frage ist bereits schwieriger zu beantworten. Vor allem werden anamnestische Angaben berücksichtigt werden müssen. Gelingt es, in Erfahrung zu bringen, daß das Kind gesund zur Welt gekommen sei und erst nach einer überstandenen akuten Erkrankung resp. Infektion zu kränkeln begonnen habe, so wird man eher an einen erworbenen Herzfehler denken müssen; im Gegenteil, läßt es sich aus den Angaben der Eltern feststellen, daß das Kind schon in den ersten Lebensmonaten Neigung zur cyanotischen Hautverfärbung, zur Dyspnoe und Herzpalpitation zeigte, oder gar an Nasenbluten und häufigen epileptoiden Krämpfen oder dgl. laborierte, so wird mancher an ein angeborenes Leiden denken müssen. Verstärkt wird diese Vermutung durch die Anwesenheit von anderweitigen Mißbildungen (Hasenscharte, Bauchspalte, Palatum fissum, Atresia ani, Epi- und Hypospadie, Poly- und Syndaktylie), oder von gewissen Störungen des zentralen Nervensystems (Taubstummheit, Idiotie); wichtig ist ferner das gleichzeitige Vorhandensein von Myxödem oder Mongolismus.

Unter den objektiven Zeichen der angegebenen Herzfehler nimmt die intensive und dauernde Blaufärbung der Haut und der sichtbaren Schleimhäute eine hervorragende Stellung ein. Dieses Symptom ist häufig so auffallend und in die Augen springend, daß viele Autoren für die angeborenen Herzfehler die Benennung „Morbus coeruleus“ oder „Maladie bleue“ in Vorschlag gebracht haben. Wir können hier nicht eingehend die Frage erörtern, ob die Cyanose bei den angeborenen Anomalien des

Herzens auf einer fehlerhaften Durchmischung des arteriellen und venösen Blutes infolge abnormer Kreislaufskommunikationen beruhe, oder aber durch die starke Rückstauung im Venen- und Capillarsystem ausreichend erklärt werden könne, müssen jedoch hier hervorheben, daß durchaus nicht alle angeborenen Herzfehler mit Cyanose einhergehen; eine recht beträchtliche Anzahl derselben weist ein ganz entgegengesetztes Hautkolorit auf, nämlich eine tiefe Blässe. Unter den von mir beobachteten 34 Fällen war bei 9 Fällen die Hautfarbe intensiv blaß, von einer bläulichen Verfärbung der Haut konnte keine Spur nachgewiesen werden, selbst nicht einmal beim Schreien der Kinder. Es muß ferner beachtet werden, daß die Cyanose nicht immer gleich nach der Geburt der Kinder in Erscheinung tritt, zuweilen wird sie erst in der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres, oder noch später bemerkbar — „Forme tardive" der Franzosen. In anderen Fällen äußert sich die Cyanose nur während Schreiparoxysmen der Kinder oder aber bei stärkerer körperlicher Anstrengung „Cyanose congénitale intermittente" (Variot).

Für die Beurteilung der Cyanose fällt wohl auch der Umstand ins Gewicht, daß, während bei den erworbenen Herzaffektionen zunächst als Folge der Blutstauung Ödeme und seröse Transsudationen in die Körperhöhlen auftreten und erst in sehr späten Stadien der Kompensationsstörung eine bläuliche Verfärbung der Haut hinzutritt, bei den angeborenen Herzfehlern Ödeme und Transsudate fast nie beobachtet werden.

Als weiteres Symptom wäre die mit der Cyanose Hand in Hand gehende Dyspnoe zu erwähnen, die recht beträchtlich sein und schon durch geringfügige körperliche Bewegung und Anstrengung oder aber durch Gemütsbewegung verstärkt werden kann. Ferner wäre zu verzeichnen die Herabminderung der Außen- und auch zuweilen der Binnentemperatur. Werte von 35 bis 35,5° in axilla sind nicht selten anzutreffen, doch kann andererseits das cyanotische Kind bei fieberhaften Zuständen recht hohe Temperaturen aufweisen. In Zusammenhang mit der Cyanose stehen ferner die sog. Trommelschlägelfinger, die also auch als objektives Zeichen der angeborenen Herzanomalien gedeutet werden können. Bekanntlich handelt es sich um eine starke kolbige Auftreibung der Endphalangen der Finger und Zehen, häufig verknüpft mit uhrglasförmiger Krümmung der Nägel.

Auch die Untersuchung des Blutes kann zuweilen diagnostische Hinweise für das Bestehen eines angeborenen Herzleidens abgeben. Malassez war wohl der erste, der auf eine Vermehrung der Zahl der roten Blutkörperchen beim Vitium cordis congenitum hingewiesen hat. Es hat aber dann Krehl diese Hyperglobulie als diagnostisches Symptom ganz besonders hervorgehoben. Durch weitere Arbeiten von Vaquez, Hayem, Vidal, Variot, Reinert und andere wurde auch eine Vergrößerung des Durchmessers der roten Blutkörperchen konstatiert, ferner eine Vermehrung des Hämoglobin- und Eisengehalts. Diese Hyper- und Makroglobulie sind in der Regel bei Säuglingen nur angedeutet und nehmen mit dem Alter der Kinder zu.

Was nun die auskultatorischen Erscheinungen am Herzen selbst betrifft, so können auch hier Momente, die für die differentielle Diagnose

zwischen angeborenem und erworbenem Leiden von Wichtigkeit sind, angeführt werden. Die Geräusche bei angeborenen Herzaffektionen sind gewöhnlich abnorm laut und rauh, häufig von dröhnendem, zischendem oder stark schwirrendem Klangcharakter, werden über der ganzen Herzgegend vernommen, ohne daß immer ein deutliches Paretum maximum festgestellt werden kann, während bei den erworbenen Herzleiden das Intensitätsmaximum des Geräusches in jedem Falle lokalisierbar ist. Wichtig ist ferner, daß die Geräusche bei angeborenen Fehlern meistens in die Systole fallen, diastolische Geräusche kommen zwar auch vor, jedoch immer in Verbindung mit systolischen; rein diastolische Geräusche sprechen entschieden für den erworbenen Charakter der Herzaffektionen. Endlich wären die Fortleitungsverhältnisse der Geräusche zu berücksichtigen. Beim angeborenen Leiden werden dieselben häufig stark nach dem Rücken und an die Halsgefäße fortgeleitet; zuweilen hört man die Geräusche an den unteren linksseitigen Rückenpartien ebenso laut wie vorne, was entschieden auf ein angeborenes Herzleiden hindeutet. Herzgeräusche bei großen Dämpfungsfiguren und schwachem Spitzenstoß sprechen zugunsten angeborener Veränderungen, denn bei erworbener Endokarditis ist meistenteils der linke Ventrikel affiziert, und dessen Hypertrophie gibt sich dann in einer Verstärkung des Spitzenstoßes kund (Hochsinger).

Nachdem nun die zweite Frage gelöst und das Vorhandensein eines angeborenen Fehlers festgestellt worden ist, tritt an uns die dritte und letzte Frage heran. Worin besteht die angeborene Anomalie, an welcher Stelle befindet sich die Materia peccans? Diese Frage ist es, die viel Kopfzerbrechen nicht nur dem Anfänger, sondern auch dem erfahrensten Pädiater macht. Die Gründe hierfür sind bereits zu Anfang dieser Abhandlung angeführt worden. Wenn es nun auch wirklich nicht immer möglich ist, eine genaue topische Diagnose zu stellen, so gelingt es doch in der Mehrzahl der Fälle bei eingehender Würdigung aller sich darbietenden Symptome, die vorliegenden hauptsächlichen Anomalien zu eruieren, und kann ich mich deshalb mit dem Ausspruch von Heubner: „es ist im allgemeinen vergebliches Bemühen, eine genaue Diagnose der anatomischen Störungen zu stellen", nicht ganz einverstanden erklären. Haben wir das Vorhandensein eines angeborenen Herzfehlers festgestellt, so werden wir vor allem uns bemühen, die Stelle zu finden, an der das Geräusch am lautesten zu hören ist; alsdann müssen die Fortleitungsverhältnisse des Geräusches berücksichtigt werden. Wird z. B. dasselbe mit ganz besonderer Intensität in die Halsgefäße fortgeleitet und ebenso intensiv nach dem Rücken zwischen dem linken Schulterblatt und der Wirbelsäule, so wird dieser Umstand zugunsten einer Ductusapertur sprechen. Bei der Pulmonalstenose wird zwar das Geräusch auch nach dem Rücken fortgeleitet, doch nie ist dasselbe dort lauter zu hören als vorn. Hochsinger weist auf den Unterschied in der Fortleitung des Geräusches nach dem Rücken bei Pulmonalstenose und bei Mitralaffektionen. Bei der ersten hört man das systolische Geräusch in voller Intensität links, hinten und oben in der Höhe der Scapularmitte zwischen dem inneren Rand

der Scapula und der Wirbelsäule; nach untenhin zum unteren Lungenrand schwächt sich das Geräusch rasch ab. Umgekehrt hört man das systolische Mitralgeräusch bei Kindern hinten und unten viel besser als links. hinten und oben. Ferner wird die Intensität des zweiten Tones an der Auscultationsstelle der Pulmonalis zu berücksichtigen sein. Bei reiner Pulmonalstenose fehlt bekanntlich der 2. Ton ganz, oder aber er ist kaum hörbar — wegen der geringen Blutfülle im Gefäß und des Sinkens des Blutdruckes im kleinen Kreislaufe; bei der Persistenz des Botallischen Ganges oder beim Defekt der Kammerscheidewand ist im Gegenteil der zweite Pulmonalton verstärkt wegen des verstärkten Druckes im Lungenkreislaufe: im ersten Fall wird das Blut aus der Aorta in die Pulmonalis unter starkem Druck hineingepreßt, im zweiten Falle wird der rechte Ventrikel vom linken aus mit Blut gespeist. Selbstverständlich werden auch alle anderen Symptome berücksichtigt werden müssen, so die Konfiguration der Herzdämpfung, der Herzschatten bei der Durchleuchtung, die Beschaffenheit des Pulses usw.

Was nun die spezielle Diagnose der einzelnen Anomalien betrifft, so kann ich hier nicht sämtliche vorkommenden und theoretisch sowie teratologisch möglichen Fehler besprechen; auch ist es nicht meine Aufgabe, die höchst interessante Frage der Ätiologie der angeborenen Herzaffektionen, die Frage von den angeborenen Hemmungsbildungen oder der fötalen Endokarditis zu berühren. Ich will mich hauptsächlich auf diejenigen Fälle beschränken, die in meiner Beobachtung waren und die gleichzeitig auch die klinisch bedeutsamsten Affektionen darstellen. Diese Fälle gehören zu den zwei großen Gruppen von angeborenen Herzanomalien, — der Gruppe der anomalen Kreislaufskommunikation und der der angeborenen Verengerung der großen Arterienbahnen.

Was zunächst die Scheidewanddefekte des Herzens anlangt, so wurde von den 34 Fällen in 9 eine Kommunikation beider Herzkammern durch einen Septumdefekt diagnostiziert, und in 3 von diesen 9 Fällen die Diagnose am Sektionstische bestätigt. Es bestand ein lautes, rauhes, fast die ganze Herzphase ausfüllendes Geräusch über der ganzen Präcordialgegend, doch mit einem Punctum maximum in der Mitte des Brustbeins, entsprechend dem medialen Ende des 3., 4. Intercostalraumes; an der Herzbasis, sowie namentlich an der Herzspitze war das Geräusch schwächer; am Rücken deutlich vernehmbar, nicht aber an den Halsgefäßen. Neben dem Geräusche waren die Herztöne deutlich zu konstatieren, dabei der 2. Pulmonalton nicht ausgesprochen akzentuiert, aber durchaus nicht abgeschwächt. In denjenigen Fällen, bei denen die in Rede stehende Anomalie rein vorkommt, ohne Kombination mit anderen Defekten, fehlt die Cyanose ganz oder ist kaum angedeutet, auch kann lange Zeit die Herzdämpfung entweder ganz normal bleiben oder aber nur unwesentlich verbreitert sein. Von den 3 zur Autopsie gekommenen Fällen von Defectus septi ventriculorum bestand bei 2 (Mädchen von $1^1/_2$ und 3 Jahren) keine Spur von Cyanose, auch war die Herzdämpfung eine normale; im 3. Falle (Knabe von $2^1/_2$ Jahren) wurde Cyanose konstatiert und eine Vergrößerung der Herzdämpfung nach links; bei der Autopsie

fand sich neben dem Defekt der Scheidewand eine ausgesprochene Stenose der A. pulmonalis. Bei etwas älteren Kindern kann die klinische Unterscheidung zwischen Septumdefekt und Mitralinsuffizienz große Schwierigkeiten bereiten; beide Affektionen können ganz dieselben Symptome bieten, wenn auch gewöhnlich das Punctum maximum des Mitralgeräusches an der Herzspitze sich befindet, und der Spitzenstoß wegen der starken Hypertrophie des linken Ventrikels verbreitert und verstärkt ist.

Die Defekte der Vorhofsscheidewand, resp. das Offenbleiben des Foramen ovale entziehen sich ganz einer strikten Diagnose; dieselben werden häufig als Nebenbefund bei der Autopsie entdeckt, wobei gewöhnlich noch anderweitige Anomalien zu verzeichnen sind.

Die Stenose der Lungenarterie ist bekanntlich die am häufigsten vorkommende Form von angeborenen Herzaffektionen; ihre Häufigkeit beträgt nach Hochsinger $^3/_5$ aller angeborenen Anomalien. Auch in meiner Statistik ist die eben in Rede stehende Affektion stark vertreten; unter den 34 Fällen wurde bei 15 die Diagnose auf Pulmonalstenose mit oder ohne anderweitige Fehler am Herzen gestellt. Bei älteren Kindern kann man ja schon a priori das Bestehen solcher komplizierender und die Zirkulationsstörungen teilweise ausgleichenden Anomalien annehmen, da Kinder mit reiner Pulmonalstenose nur eine sehr beschränkte Lebensdauer besitzen. Unter meinen Fällen fand sich nur ein einziger, bei dem die bei Lebzeiten des Kindes auf reine Pulmonalstenose gestellte Diagnose bei der Autopsie sich bestätigt fand.

Es handelt sich um einen Knaben, den ich von seinem 6. Lebenstage an in Beobachtung hatte und der im Alter von 1 Jahre und 2 Monaten während eines Schreiparoxysmus tot zusammenbrach. Die an diesem Kinde konstatierten Symptome waren folgende: intensive Cyanose, die schon vom ersten Lebenstage bestanden hat, geringgradige Verbreiterung der Herzdämpfung nach links; Spitzenstoß nicht verstärkt, eher abgeschwächt. Lautes systolisches Geräusch über der ganzen Präcordialgegend, jedoch mit deutlich wahrnehmbarem Intensitätsmaximum im 2. linken Intercostalraum; an der Herzspitze, sowie an der Auscultationsstelle der Aorta ist das Geräusch abgeschwächt. Am Rücken, zwischen dem Schulterblatt und den Darmfortsätzen hört man das Geräusch fast ebenso deutlich wie vorn; an den großen Halsgefäßen dagegen gar nicht. Ganz charakteristisch war das Vorhandensein des 2. Tones an der Aorta im Gegensatz zum fast völligen Fehlen des 2. Tones an der Pulmonalis.

Die typischen Symptome der Pulmonalstenose sind bekanntlich: 1. frühzeitig auftretende Cyanose mit deren Begleiterscheinungen; 2. normale oder schwach vergrößerte Herzdämpfung; 3. lautes systolisches Geräusch links vom Sternum im 2., 3. Intercostalraum, das sich in die Halsgefäße nicht fortpflanzt, wohl aber nach dem Rücken; 4. schwacher oder fehlender zweiter Pulmonalton; 5. bei etwas älteren Kindern Vorhandensein von Symptomen einer Lungentuberkulose, da letztere gerade bei der Pulmonalstenose sehr häufig in Erscheinung tritt. — Die eben angeführten typischen Symptome sind in praxi nur selten zu finden, da die mitbestehenden anatomischen Veränderungen häufig derart beschaffen

sind, daß sie die eigentlichen Pulmonalgeräusche in bezug auf Intensität und Lokalisation stark modifizieren und überhaupt das typische Bild verwischen können. Es ist nicht meine Aufgabe, an dieser Stelle alle möglichen Komplikationen, die bei der Pulmonalstenose am Herzen konstatiert werden können, zu erörtern; dieselben sind ausführlich bei Rauchfuß und in den Werken von Hochsinger und Vierordt abgehandelt worden. Von diagnostischer Wichtigkeit sind nur diejenigen Kombinationen, die bei eingehender Würdigung der sich darbietenden Symptome der Diagnose zugänglich sind, das sind Defekt der Kammerscheidewand und Persistenz des Botallischen Ganges. Das Offenbleiben des Foramen ovale bei Vorhandensein einer Pulmonalstenose wird man in einzelnen Fällen wohl vermuten können, doch strikt beweisen nie. Das Symptomenbild der reinen Pulmonalstenose wird durch das Vorhandensein einer Kommunikation zwischen beiden Ventrikeln nicht wesentlich verändert; da in solchen Fällen der rechte Ventrikel vom linken mit Blut gespeist wird, also unter dem Druck des linken zu stehen kommt, muß der zweite Pulmonalton eher verstärkt als abgeschwächt sein. Unter den von mir beobachteten 15 Fällen von Stenose der A. pulmonalis wurde in 9 auf Grund einer deutlichen Akzentuation des zweiten Tones an der Auscultationsstelle der Pulmonalis und des Fehlens einer starken Fortleitung des Geräusches in die Halsadern die Diagnose auf Komplikation mit Kammerseptumdefekt gestellt. Viel schwieriger ist die Diagnose einer Koinzidenz der Pulmonalstenose mit Offenbleiben des Botallischen Ganges, da die durch letztere Anomalie hervorgerufenen Symptome die für die reine Pulmonalstenose charakteristischen völlig verwischen können. Findet sich neben dem lauten systolischen Geräusch an der Auscultationsstelle der Pulmonalis eine stark ausgesprochene Verstärkung des 2. Tones, wird das Geräusch mit intensivem Schwirren in die Carotiden und Subclavien fortgeleitet, besteht dabei eine beträchtliche Verbreiterung der Herzdämpfung nach links, gelingt es bei der Perkussion, die charakteristische, bandförmige Dämpfungszone, oder bei der Durchleuchtung die typische Ausbuchtung des Gefäßschattens nach links festzustellen, so kann mit einiger Sicherheit die Koinzidenz der Pulmonalstenose mit Persistenz des Duktus angenommen werden. Ein solcher typischer Fall befand sich in meiner Beobachtung im Verlaufe von einigen Jahren.

H. K. wurde im Alter von 6 Monaten zum erstenmal in die Ambulanz des Elisabethspitals gebracht. Status praesens am 2. III. 1892. Recht kräftiger Säugling mit ausgesprochener Cyanose der Hautdecken und der Schleimhäute und kolbenförmiger Verdickung der Endphalangen. Spitzenstoß nicht hebend, befindet sich im 5. Intercostalraum, etwas nach außen von der Mamillarlinie. Herzdämpfung vergrößert, sowohl nach links als auch nach rechts, doch nicht bedeutend. Über der ganzen Präcordialgegend ein lautes, sausendes, systolisches Geräusch, das an der Auscultationsstelle der Pulmonalis am stärksten vernehmbar ist und von dort aus, sowohl nach unten zur Herzspitze als auch nach links an Intensität rasch abnimmt. Der 2. Ton an der Pulmonalis wahrnehmbar, jedoch nicht akzentuiert. Das Geräusch am Rücken deutlich zu hören; ob es auch an den Halsgefäßen zu konstatieren ist, was bei der starken Unruhe des Kindes nicht möglich, festzustellen. Die Diagnose wurde zunächst auf Stenose der Pulmonalis gestellt. Im Dezember 1892, also im Alter von 1 Jahre 2 Monaten wurde das Kind wieder vorgestellt. Die Cyanose

hatte bedeutend an Intensität zugenommen; der Spitzenstoß recht verbreitert und hebend, im 5. und 6. Intercostalraum Herzdämpfung nach links fast bis zur vorderen Axillarlinie reichend. Neben dem charakteristischen Geräusche an der Pulmonalis wird noch ein zweites, mehr schwirrendes entdeckt, das ganz besonders laut am Manubrium sterni und an den Halsgefäßen zu hören ist und teilweise in die Diastole fällt. Ungemein lauter, klappender zweiter Ton an der Herzbasis, sowohl links als auch rechts. Es wird neben dem Bestehen einer Pulmonalstenose Offenbleiben des Botallischen Ganges diagnostiziert. Im April 1894, im Alter von 2½ Jahren wird das Kind einer Scharlachinfektion wegen ins Hospital aufgenommen, macht diese Krankheit leicht durch und wird im Mai wieder entlassen. Im Februar 1896 wegen einer schweren Pneumonie wieder aufgenommen, verstirbt nach einigen Tagen. Anatomische Diagnose: Stenosis a. pulmonalis und Persistenz des stark dilatierten Botallischen Ganges.

Was die angeborenen Stenosen des Aortenostiums anlangt, so können selbstverständlich nur diejenigen Fälle ein klinisches Interesse beanspruchen, die eine längere Lebensdauer gewähren, und das sind bekanntlich die Fälle von Stenose der Aorta in der Gegend und Nachbarschaft der Einmündungsstelle des Botallischen Ganges, die sog. Isthmusstenose, während die Fälle von Atresie und Stenose des eigentlichen Conus arteriosus mehr ein anatomisches Interesse darbieten. Ein typischer Fall von angeborener Aortenstenose befand sich in meiner Beobachtung (Ambulanz des Elisabethspitals) im Verlaufe von 7 Jahren.

Status im September 1895. Mädchen, 2 Jahre alt, soll nach Angabe der Mutter nie blau gewesen sein; hat mit Ausnahme von leichten dyspeptischen Störungen keine Erkrankung durchgemacht. Schon in den ersten Lebenstagen fiel der Mutter das starke Herzklopfen und die Kurzatmigkeit des Kindes auf. — Hautdecken blaßgelb, keine Spur von Cyanose. Puls ausgesprochen tardus, von mittlerer Spannung; an der Radialis kräftiger und voller als an der Cruralis, daher läßt sich eine Retardation des Pulses an der Cruralis gegenüber dem Radialpulse nicht feststellen. Spitzenstoß weithin sichtbar, stark verbreitert, befindet sich an der vorderen Axillarlinie im 5. und 6. Intercostalraume. Die ganze Herzgegend stark vorgewölbt, Herzdämpfung nach links und oben verbreitert. Über den oberen Teil des Sternums hört man ein lautes, schwirrendes systolisches Geräusch mit einem Intensitätsmaximum am Manubrium. Dieses Geräusch wird ebenso laut über den Carotiden und Sublavien gehört, ferner auch am Rücken bis zum Hinterhaupt. Der 2. Aortenton stark klappend. Das Mädchen stellte sich häufig in der Ambulanz vor; im Alter von 6 Jahren Diphtherie, wobei das Behringsche Serum sehr gut vertragen wurde. Die objektiven Symptome am Herzen blieben immer dieselben, nur nahm die Voussure noch mehr zu, und auch die Dämpfungsfigur wurde größer. Das weitere Schicksal des Kindes ist mir nicht bekannt.

Im allgemeinen sind bei der angeborenen Isthmusstenose dieselben Symptome zu beobachten, wie bei der erworbenen Verengerung der Aorta: stark ausgesprochene Hypertrophie des linken Ventrikels, lautes systolisches Geräusch über dem Manubrium sterni mit Fortleitung in die Halsgefäße, sehr häufig begleitet von fühlbarem Schwirren. Hochsinger macht auf die Retardation der Cruralpulse und auffallende Schwäche der Pulswelle in den Arterien der unteren Körperhälfte aufmerksam, während die Halsarterien und der Aortenbogen, die vor dem Hindernisse mit Blut versorgt werden, stark dilatiert und gefüllt sind. Auch die Bildung von kollateralen Gefäßbahnen in Form von oberflächlichen, pulsierenden Arterien an der Haut des Brustkorbes und des Unterleibes soll diagnostisch verwertet werden können.

Für die Diagnose des Offenbleibens des Botallischen Ganges kann ein ganzer Komplex von Symptomen verwertet werden, von denen jedes für sich zwar nicht immer eine spezifische pathognostische Bedeutung besitzt, doch in Kombination mit den anderen Symptomen an diagnostischem Wert gewinnt. Für die Entstehung der Geräusche am Herzen sind bei der Duktusapertur einige Momente maßgebend — die Wirbelbildung infolge des während der Systole stattfindenden Zusammentreffens der beiden entgegengesetzten Blutströme innerhalb des Ganges, dann die autochthonen Gefäßschwingungen des dünnwandigen Duktus und endlich der starke Druck, unter dem das Aortenblut bei jeder Ventrikelsystole in den Gang und in die Pulmonalarterie eingepreßt wird. Diese Umstände machen es verständlich, warum das systolische Geräusch bei der Duktusapertur besonders laut, sausend oder dröhnend vernehmbar ist. Es können aber auch noch andere Faktoren zur Geräuschbildung Anlaß geben: durch langsame Dehnung des Ganges und durch sekundäre entzündliche Veränderungen kann es zur aneurysmatischen Dilatation des Duktus selbst, oder seines aortalen resp. pulmonalen Endes kommen; in solchen Fällen gesellt sich zum systolischen auch ein diastolisches Geräusch.

Bei der Duktusapertur läßt das Geräusch gewöhnlich ein Intensitätsmaximum am sternalen Ende des zweiten linken Intercostalraumes erkennen und pflanzt sich mit derselben Intensität in die Halsgefäße fort, zuweilen in die linke Carotis lauter als in die rechte; auch nach hinten wird das Geräusch besonders laut fortgeleitet, am deutlichsten zwischen dem Schulterblatt und den Dornfortsätzen. Gleichzeitig ist ein starkes Schwirren links vom Sternum in den beiden obersten Intercostalräumen, zuweilen auch neben dem Jugulum zu palpieren. Neben dem charakteristischen Geräusch kommt als wesentliches diagnostisches Zeichen in Betracht die Verstärkung des 2. Pulmonaltones, die sogar häufig als Erschütterung der Brustwand während der Diastole fühlbar wird. Die Perkussion des Herzens ergibt bei der Duktusapertur eine starke Vergrößerung der Dämpfungsfigur sowohl nach rechts, als auch ganz besonders nach links; es handelt sich um Hypertrophie beider Ventrikel, wodurch auch die Vorwölbung der ganzen Herzgegend bedingt wird. Es hat ferner Gerhardt auf ein sehr wichtiges diagnostisches Symptom aufmerksam gemacht, nämlich auf eine schmale, links am Sternum entsprechend dem 2. Intercostalraum beginnende und ungefähr 2 bis 3 Querfinger nach links hineinreichende Dämpfungszone, die der Herzdämpfung kappenförmig aufgesetzt erscheint und dem erweiterten Duktus sowie der dilatierten Pulmonalarterie entspricht. Das Bestehen einer solchen bandförmigen Dämpfungszone bei der Duktusapertur ist von vielen Autoren bestätigt worden; auch mir gelang es in einem Fall, dieselbe zu konstatieren.

Viel instruktiver noch als durch die Perkussion läßt sich dieses schmale, bandförmige Viereck durch die Röntgenisation nachweisen, was zuerst von Zinn beobachtet, dann aber von vielen Autoren, wie Hochsinger, de la Camp, Dresler und anderen bestätigt worden ist. Man konstatiert bei der Durchleuchtung an Stelle des Pulmonalschattens einen

scharf konturierten, gegen die Helligkeit der Lunge gut abgrenzbaren Schatten, der etwa der ersten Rippe entsprechend gelegen ist undin stark nach außen gekrümmten Bogen nach dem Herzschatten zu abfällt, mit letzterem einen stumpfen Winkel bildend. Auf dem Fluoreszenzschirme zeigt der Schatten lebhafte Pulsation.

Diese eben beschriebene Verbreiterung des Gefäßschattens nach links, die auch von mir mehrmals konstatiert worden ist, kann als pathognostisches Symptom der Duktusapertur gelten; obgleich Ausnahmen wohl vorkommen; ich erwähne den instruktiven Fall von Arnheim, wo der nach links verbreiterte Gefäßschatten auf aneurysmatische Erweiterung der Pulmonalis bei völlig obliteriertem Duktus bezogen werden mußte.

Als weiteres Symptom des Offenbleibens des Botallischen Ganges verdient hier die zuerst von D. Sokolow beschriebene Ungleichheit der Pulse an den Radialarterien vermerkt zu werden. Im Jahre 1891 berichtete genannter Autor in der Gesellschaft der Kinderärzte zu St. Petersburg über einen zur Sektion gekommenen Fall von Duktusapertur, kombiniert mit Aortenstenose. Bei Lebzeiten des Kindes konstatierte Sokolow an der linken Radialis einen stärkeren Puls als an der rechten, und diesen Befund erklärte er durch die Annahme eines verstärkten Druckes in der Aorta nach Blutzufluß aus der Pulmonalis; in den linken Carotis und Subclavia müsse der Druck stärker sein als in der Anonyma, die aus der Aorta vor Abgang des Botallischen Ganges entspringt. Es hat dann später eine Schülerin Sokolows, Dokutschajewa, 2 Fälle von Pulmonalstenose mit offenem Ductus arteriosus, die in der Kinderklinik des weiblichen Medizinischen Instituts zu St. Petersburg in Beobachtung standen, doch nicht zur Sektion gekommen waren, beschrieben, bei denen an der rechten Radialis ein stärkerer Puls beobachtet wurde als an der linken, wahrscheinlich wegen des verringerten Druckes in der Aorta nach Abfluß des Blutes durch den offenen Gang in die verengte Pulmonalis. Sokolow schreibt der Pulsdifferenz eine große diagnostische Bedeutung zu, wobei der stärkere Puls in der linken Radialis auf eine Kombination der Duktusapertur mit Aortenstenose, der stärkere Puls in der rechten dagegen auf eine Koinzidenz mit Pulmonalstenose hindeuten soll. Auch Hochsinger beschreibt 2 von ihm beobachtete Fälle von Duktusapertur, bei denen eine Pulsdifferenz konstatiert werden konnte, gibt aber für dieselbe eine andere Erklärung; da es sich in beiden Fällen nur um klinische Beobachtungen handelt, die, wenn auch vom diagnostischen Scharfsinn des Autors zeugen, doch durch die Autopsie nicht verifiziert werden konnten, will ich nicht näher auf die Erklärungsversuche desselben eingehen.

Das soeben beschriebene Sokolowsche Symptom wird bei der Diagnose der Duktusapertur entschieden berücksichtigt werden müssen, wenngleich es nicht in jedem Falle konstatiert zu werden braucht. Im Jahre 1906 war im Elisabethspitale in meiner Beobachtung ein Fall von Pulmonalstenose mit offenem Duktus (4jähriger Knabe), bei dem im Verlaufe von 3 Monaten nicht ein einziges Mal eine Differenz in den Pulsen an den Radialarterien konstatiert werden konnte, auch die Messung des

Blutdruckes an beiden Gefäßen ergab gleiche Werte, und doch wurde die Diagnose durch die Autopsie bestätigt. Es spielen eben bei der Duktusapertur viel zu komplizierte Kreislaufsverhältnisse mit — die Weite der Lichtung des Ganges, das Einströmen einer genügenden Blutmasse unter genügendem Druck von seiten der Aorta einerseits und der Pulmonalis andererseits in den offenen Gang usw. —, als daß man in jedem Falle das Sokolowsche Symptom erwarten dürfte.

Es wäre noch zu erwähnen, daß auch Pulsdifferenz bei obliteriertem Duktus beobachtet worden ist, z. B. im bereits zitierten Arnheimschen Fall, wo der Puls an der linken Radialis stärker war als an der rechten, und die bei Lebzeiten des Kindes gestellte Diagnose des Offenbleibens des Botallischen Ganges bei der Sektion sich nicht bestätigte, vielmehr eine Pulmonalstenose mit aneurysmatischer Dilatation des Gefäßes vorgelegen hatte. Auch Schabad berichtet über einen Fall von angeborenem Herzfehler bei einem 9jährigen Knaben mit der Beobachtung eines differenten Pulses an den Radialarterien (links schwächer als rechts), wobei aber der ganze zur Beobachtung gelangte Symptomenkomplex einschließlich des Röntgenbefundes nicht auf das Bestehen einer Duktusapertur, sondern eher auf eine Pulmonalstenose mit Septumdefekt hinwies.

Als letztes Symptom der Duktusapertur wäre noch das Vorkommen von paradoxem Pulsabfall während der Inspiration und Pulsanstieg während der Exspiration, worauf François Frank aufmerksam gemacht hat, zu erwähnen.

Kurz zusammengefaßt wären also die Kardinalsymptome des Offenbleibens des Botallischen Ganges folgende: 1. Lautes, schwirrendes systolisches Geräusch mit dem Punctum maximum im 2. linken Intercostalraum, zuweilen begleitet von diastolischem Geräusch. 2. Intensive Fortpflanzung der Geräusche in die Carotiden und Subclavien einerseits und nach dem Rücken andererseits. 3. Kräftiges Schwirren in der Gegend des Manubrium sterni und des Jugulum. 4. Stark akzentuierter 2. Pulmonalton. 5. Vergrößerung der Dämpfungsfigur nach rechts und nach links mit Vorhandensein einer ausgesprochenen Voussure. 6. Gerhardtsche bandförmige Dämpfungszone im 2. linken Intercostalraum. 7. Spezifischer Röntgenbefund einer Ausbuchtung des Gefäßschattens nach links. 8. Pulsus differens und Pulsus paradoxus.

Es erübrigt noch, einige Worte über die Diagnose der Transposition der großen Gefäßstämme anzuführen. In der Literatur sind reine Fälle von Transpositio vera, bei denen also die Aorta an Stelle der Lungenarterie steht und umgekehrt, nur wenige bekannt. In den meisten Fällen bestanden daneben Scheidewanddefekte oder Duktusapertur, oder Stenose der Herzostien, so daß man einen einheitlichen klinischen Befund wohl kaum erwarten darf, zumal die Transposition der großen Gefäße für gewöhnlich nur eine nach wenigen Monaten zählende Lebensdauer gestattet, daher das klinische Interesse viel geringer als das pathologo-anatomische. Hochsinger will an Transposition der Arterienursprünge oder wenigstens an den Ursprung der Lungenarterie aus dem linken Ventrikel denken in denjenigen Fällen, bei denen eine hochgradige Cyanose vorliegt, die Kin-

der blauschwarz sind, die Herztöne jedoch rein, und nur eine Akzentuation des 2. Tones an der Herzbasis konstatiert werden kann. Ich selbst verfüge über derartige Fälle nicht.

Die Prognose der angeborenen Herzfehler ist natürlich dank den durch die irreparablen Läsionen gesetzten Kreislaufsstörungen eine infauste, und kann man sich des Mitleides nicht erwehren, wenn man ein mit angeborenem Herzfehler behaftetes Kind in Behandlung bekommt; denn durchaus nicht immer sind es decripide Kinder, die schon bei der Geburt geringe Lebenschancen aufweisen, häufig haben wir recht kräftige Kinder vor uns, die scheinbar die schönsten Lebensprognosen bieten, — und doch schwebt über ihnen das Damoklesschwert. Schon seit älteren Zeiten ist von Ärzten die Frage ventiliert worden, ob ein Herzfehler ausheilen kann. Wenn es als feststehende Tatsache gelten muß, daß im frühen Kindesalter erworbene Endokarditiden nicht immer zur Entwicklung persistenter, organischer Herzfehler Veranlassung geben, im Gegenteil die Möglichkeit einer vollkommenen Wiederherstellung normaler Verhältnisse im Auge behalten werden müsse, so dürfte für die angeborenen Anomalien eine solche Möglichkeit von vornherein ausgeschlossen sein. Doch möchte ich hier anführen, daß die durch angeborene Läsionen hervorgerufenen Geräusche wohl verschwinden können; einen solchen Fall hatte ich in meiner Beobachtung. Es wurde bei einem 8monatigen Mädchen (Ambulanz des Elisabethspitals 1908) auf Grund einer ausgesprochenen Cyanose, eines systolischen Geräusches über der Präcordialgegend und des Danebenbestehens von reinen Tönen an der Herzbasis die Diagnose eines Defekts der Kammerscheidewand gestellt. Das Geräusch hielt sich noch bis zum 6. Lebensjahre des Mädchens, dann wurde es schwächer, die Cyanose verschwand gänzlich, und augenblicklich ist es ein blühendes 23jähriges Fräulein, bei dem am Herzen nichts Pathologisches nachweisbar ist. Freilich beweist dieser Fall nur, daß das Geräusch wieder verschwinden kann, nicht aber, daß die anatomische Störung ausgeheilt ist, was schließlich auch nicht wunder zu nehmen braucht, wenn man bedenkt, daß sogar recht schwere und komplizierte angeborene Herzfehler ohne Geräuschbildung verlaufen können.

Es ist bereits in dieser Arbeit darauf hingewiesen worden, daß in einer großen Anzahl von Fällen angeborener Herzläsionen die Beschaffenheit der anatomischen Störungen eine derartige ist, daß schon mit dem ersten Atemzuge des Kindes inkompensierbaree Kreislaufsstörungn gesetzt werden, denen der Herzmuskel absolut nicht gewachsen ist. So stirbt ein großer Teil kongenital herzkranker Kinder schon kurze Zeit nach der Geburt oder noch in den ersten Lebensmonaten. Haben jedoch die Kinder die ersten Lebensjahre hinter sich, so können sie einige Jahre hindurch ohne schwere Störungen leben dank der hohen Kompensationsfähigkeit des kräftigen Herzmuskels. Dann aber mit zunehmender Körperentwicklung wird das Herz gezwungen, größere Leistungsfähigkeit zu entfalten, und es ist klar, daß die Akkommodation für die Anforderung der Entwicklung sowie für spätere stärkere Leistungen nicht ausreichen kann, da eben frühzeitig alle vorhandenen Kompensationskräfte für die Mehrforderung

an innerer wesentlicher Arbeit in Beschlag genommen werden. Freilich sind in der Literatur recht viele Fälle von angeborenen Herzfehlern bekannt, die weit über das Pubertätsalter hinaus am Leben blieben; um nur einige Beispiele hier anzuführen, erwähne ich den Fall von Vulpian — 52 Jahre alt gewordene Frau mit Pulmonalstenose und Kammerscheidewanddefekt, den von Pacanowski — 47jähriger Schuster mit angeborenem Septumdefekt der Kammer, und den von Bayer — 21 Jahre alt gewordene Frau mit Pulmonalstenose, die sogar sich am Tanzen beteiligen und auch Bergtouren unternehmen konnte; Peacock und Vierordt erwähnen eine ganze Reihe von solchen Fällen.

Als Krankheitskomplikation wäre hier die Tuberkulose zu nennen, die besonders häufig bei der Pulmonalstenose beobachtet worden ist; doch tritt sie weniger in den ersten als in den späteren Lebensjahren auf. Viele Kinder sterben plötzlich während eines Schreiparoxysmus oder eines Erstickungs- resp. Konvulsionsanfalles; andere gehen unter Erscheinungen einer Gehirnaffektion oder während einer akuten Infektionskrankheit zugrunde. Rauchfuß, Kußmaul, Moussons, Vierordt und andere Autoren haben es versucht, Tabellen über die Lebensdauer kongenital herzkranker Kinder aufzustellen, wobei für jeden Typus die mittlere Lebensdauer ausgerechnet wurde. In praxi dürften diese Tabellen keine Verwendung finden; wir müssen vielmehr in jedem Falle selbst ein prognostisches Urteil fällen auf Grund sorgfältiger Berücksichtigung des gesamten Krankheitsbildes und der Beurteilung des Grades der Kreislaufsstörungen. Besonders schlecht ist die Prognose derjenigen Fälle, die von vornherein mit starker Cyanose und Dyspnoe vergesellschaftet sind; doch muß hervorgehoben werden, daß die Cyanose allein durchaus nicht berechtigt, die Vorhersage ganz ungünstig zu gestalten, da dieses Symptom auch bei nicht beträchtlichen anatomischen Veränderungen und ohne sonstige Zeichen der Leistungsinsuffizienz auftritt. Kombiniert sich jedoch die Blausucht mit schweren dyspnoischen Zuständen, so ist der voraussichtliche Verlauf des Falles ein ganz ungünstiger. Auch die Ergebnisse der Perkussion und der Röntgenisation lassen manche prognostische Schlüsse zu, so z. B. zeigt das Ausbleiben eines höheren Grades von Herzvergrößerung an, daß die Grundlage der Zirkulationsstörung an und für sich nicht sehr hochgradig sein kann.

Wir sehen somit, daß, wenn auch im allgemeinen keine ganz sicheren Sätze über den Verlauf und die Dauer der einzelnen Erkrankungsformen sich aufstellen lassen, es doch gelingt, auf Grund eingehender Berücksichtigung des ganzen Status gewisse Gesichtspunkte zu formulieren, nach denen der voraussichtliche Verlauf der einzelnen Fälle mit einiger Sicherheit zu beurteilen ist.

III. Das Problem der Übertragung der angeborenen Syphilis*).

Von

H. Rietschel-Dresden.

Literatur.

Bis 1903 ist die gesamte Literatur zusammengestellt in Matzenauer, Die Vererbung der Syphilis. Wien 1893. Ergänzungsheft zum Arch. f. Derm. u. Syphilis.

Bab, H., Bakteriologie und Biologie der kongenitalen Syphilis. Zeitschr. f. Gynäk. **60**.

— Das Problem der Luesübertragung auf das Kind und die latente Lues der Frau im Lichte der modernen Syphilisforschung. Zentralbl. f. Gynäk. 1909. Nr. 15.

— Die luetische Infektion in der Schwangerschaft und ihre Bedeutung für das Vererbungsproblem der Syphilis. Zentralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenkunde. **51**. S. 250.

Baisch, K., Vererbung der Syphilis auf Grund serologischer und bakteriologischer Untersuchungen. Münchner med. Wochenschr. 1909. Nr. 38.

— Die Übertragung der Lues auf die Nachkommenschaft. Vortrag. Jahrb. f. Kinderheilk. **77**. S. 79 u. Zeitschr. f. Kinderheilk. **4**. S. 75 (Referate).

Bar, Diskussion zum Vortrag von Pamard. Bull. de l'acad. de méd. 1912. S. 247 bis 258. Ref. Zeitschr. f. Kinderheilk. **3**. S. 236.

Bauer, Das Collessche und Profetatsche Gesetz im Lichte der modernen Serumforschung. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 36.

Baumgarten, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 1912.

— Welche Ansteckungsweise spielt bei der Tuberkulose des Menschen die wichtigste Rolle? Deutsche med. Wochenschr. 1909. S. 1729.

Bergmann, J., Erfahrungen mit der Wassermannschen Reaktion. Med. Klin. 1909. Nr. 33.

Boas und Thomsen, Die Wassermannsche Reaktion bei kongenitaler Syphilis. Berliner klin. Wochenschr. **46**. 1909. Nr. 12.

Bobrie, J., Syphilis postconceptionelle et hérédité syphilitique. Thèse de Paris 1912. Ref. Zeitschr. f. Kinderheilk. **4**. S. 442.

Bondi, Die syphilitischen Veränderungen der Nabelschnur. Arch. f. Gynäk. **69**. 1903.

Bruck, Die Serodiagnose der Syphilis. Berlin 1909. (Siehe auch Neißer.)

Buschke, zit. nach Bab.

Citron, J., Die praktischen Ergebnisse der Serodiagnostik der Syphilis. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **4**. S. 392.

Dominici, M., Alterazioni del cordone ombelicale nella sifilide. Riv. di clinica pediatrica. **9**. 1911. S. 613. Ref. Zeitschr. f. Kinderheilk. **2**. S. 57.

---

*) Einen Teil dieser Ausführungen habe ich in einem Referat in der Zeitschr. f. Kinderheilk. (Referatenteil) schon niedergelegt. Da aber wohl schwerlich viele diese Arbeit lesen, so komme ich gern der Aufforderung der Herausgeber nach und bespreche in wesentlich erweiterter Form nochmals das Problem an dieser Stelle.

Engelmann, Ein Beitrag zur Serodiagnostik in der Geburtshilfe. Zentralbl. f. Gynäk. 1909. Nr. 3.
Finger und Landsteiner, Untersuchungen über Syphilis an Affen. Arch. f. Derm. u. Syph. **78** u. **81**.
Fournier-Finger, Die Vererbung der Syphilis. Wien 1891.
Franceschini, J., zit. nach Thomsen.
Frankl, O., Beitrag zur Lehre von der Vererbung der Syphilis. Monatsschr. f. Geburtshilfe u. Gynäk. **31**. S. 173.
Frohwein, Spirochätenbefund im Gewebe. Med. Klin. 1906. Nr. 17. S. 439.
Gräfenberg, Der Einfluß der Syphilis auf die Nachkommenschaft. Arch. f. Gynäk. **87**. 1909. S. 190.
Halberstädter, Müller und Reiche, Komplementbindung bei Syphilis hereditaria, Scharlach und anderen Infektionskrankheiten. Berliner klin. Wochenschrift 1908. Nr. 13. S. 1917.
Hédren, Zentralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenk. **46**. S. 232.
Hertwig, Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte. Jena 1898.
Hochsinger, Studien über hereditäre Syphilis. **1**.
— Die Prognose der angeborenen Syphilis. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **5**. 1910. S. 84ff.
Hübschmann, Spirochaeta pallida (Schaudinn) und Organerkrankung bei Syphilis congenitia. Berliner klin. Wochenschr. **43**. 1906. S. 796.
Jesionek, Beitrag zur Lehre von der Vererbung der Syphilis. Münchner med. Wochenschr. **51**. 1904. Nr. 49.
Kassowitz, Die Vererbung der Syphilis. Wiener med. Jahrb. 1875.
— Vererbung und Übertragung der Syphilis. Jahrb. f. Kinderheilk. 1884.
Kehrer, E., Der placentare Stoffaustausch in seiner physiologischen und pathologischen Bedeutung. Würzburger Abhandl. **7**. 1907. Heft 2 u. 3.
Knöpfelmacher und Lehndorff, Komplementablenkung bei Müttern hereditärluetischer Säuglinge. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 12.
— — Komplementfixation bei Müttern hereditär-luetischer Säuglinge. Med. Klin. 1908. Nr. 31.
— — Das Collesche Gesetz und die neuen Syphilisforschungen. Jahrb. f. Kinderheilkunde. **71**. S. 156.
Koch, Max, und Lydia Rabinowitsch, Die Tuberkulose der Vögel und ihre Beziehungen zur Säugetiertuberkulose. Virchows Arch. **190**. Beiheft. S. 246.
Ledermann, Über den praktischen Wert der Serodiagnostik bei Syphilis. Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 41.
Lipschitz, Superinfectio syphilitica. Arch. f. Derm. u. Syph. **109**. 1911. S. 1.
Matzenauer, Die Vererbung der Syphilis. Wien 1903.
Menetrier, zit. nach Mohn.
Mohn, Die Veränderungen an Placenta, Nabelschnur und Eihäuten bei Syphilis und ihre Beziehungen zur Spirochaeta pallida. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. **59**. 1907. S. 363.
Mraček, zit. nach Thomsen.
Mühsam, Die klinische Leistungsfähigkeit der Serodiagnostik bei Lues. Berliner klin. Wochenschr. **45**. 1908. S. 14.
Mulzer, Das Vererbungsproblem bei der Syphilis im Lichte moderner Forschung. Arch. f. Derm. u. Syph. **113**. 1912. S. 769.
Nattan-Larrier, zit. nach Neißer.
Neißer, Beiträge zur Pathologie und Therapie der Syphilis. Berlin 1911. (Literatur.)
Nelis, zit. nach Thomsen.
Opitz, Über die Bedeutung der Wassermannschen Luesreaktion für die Geburtshilfe. Med. Klin. 1908. Nr. 18. S. 30.
Pini, zit. nach Neißer.
Pfaundler, Die Antikörperübertragung von Mutter auf Kind. Arch. f. Kinderheilk. **47**. S. 260.
Radaeli, zit. nach Neißer.

Rietschel, Über den Infektionsmodus bei der kongenitalen Syphilis. Med. Klin. 1909. Nr. 18.
— Über kongenitale Tuberkulose. Jahrb. f. Kinderheilk. **70.** S. 62.
— Die „Vererbung der Syphilis". Zeitschr. f. Kinderheilk. (Referatenteil). **3.** S. 577.
Rochond, zit. nach Neißer.
Rubens-Duval, zit. nach Mohn.
Schindler, Die paterne Übertragung der Syphilis auf die Nachkommenschaft. Arch. f. Derm. u. Syph. **113.** 1912. S. 935.
Seitz, zit. nach Thomsen.
Stern, Über die Neuinfektion Hereditärsyphilitischer und über Reinfektion im allgemeinen. Derm. Zeitschr. **14.** Heft 4.
Thomsen, Pathologisch-anatomische Veränderungen in der Nachgeburt bei Syphilis. Zieglers Beitr. **38.** 1905. S. 524.
Trinchese, Bakteriologische und histologische Untersuchungen bei kongenitaler Lues. Münchner med. Wochenschr. **57.** 1910. Nr. 11.
Uhlenhut und Mulzer, Zur experimentellen Kaninchen- und Affensyphilis. Berklin. Wochenschr. **47.** 1910. S. 1169.
— — Gelungene Verimpfung von Blut, Blutserum und Sperma syphilitischer Menschen in die Hoden von Kaninchen. Berliner klin. Wochenschr. **49.** 1912. S. 152.
Versé, Die Spirochaeta pallida in ihren Beziehungen zu den syphilitischen Gewebsveränderungen. Med. Klin. 1906. S. 626.
Wallich-Levaditi, zit. nach Mohn.
Weber, Die Syphilis im Lichte moderner Forschung. Berlin. (Literatur.)
Wechselmann, Postkonzeptionelle Syphilis und Wassermannsche Reaktion. Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 15.

Die großen Entdeckungen der letzten Jahre in der Pathologie der Syphilis (der Spirochätennachweis, die Wassermannsche Reaktion*), die Möglichkeit, die Syphilis experimentell auf Tiere zu übertragen), sind auch für das Problem der Übertragung der angeborenen Syphilis von weittragendster Bedeutung gewesen. Waren doch vorher jahrzehnte-, ja jahrhundertelang nur klinische Erfahrungen, und daraus abgeleitet theoretische Erwägungen und Spekulationen maßgebend, um eine Stellung des Autors in der Frage einnehmen zu lassen. Selbst die Arbeit Matzenauers (1903), die gewissermaßen den Abschluß dieser Periode bildet und in der der Verfasser die Theorie der placentaren Übertragung verfocht, hat nicht die Entscheidung bringen können, da Matzenauer im wesentlichen seine Schlüsse aus klinischen Beobachtungen ziehen mußte. Immerhin bildete diese groß angelegte Arbeit seinerzeit einen gewissen Abschluß für das uns hier interessierende Problem.

Im folgenden kann auf die große Literatur vor Matzenauer nicht eingegangen werden. Schon deshalb nicht, weil vieles nur noch historisches Material ist, da es durch die neuen Forschungen widerlegt worden ist. Es ist aber auch heute noch bewundernswert, mit welchem Scharfsinn und welch großer Dialektik (man denke an Kassowitz) über dies Problem bis in die kleinsten Einzelfragen gestritten worden ist. Für jeden, der sich intimer mit dieser Frage beschäftigt, wird es auch heute noch ein

*) W. R. = Wassermannsche Reaktion. + = positiv, — = negativ.

Genuß sein, die grundlegenden Werke von Kassowitz, von Fournier, von Matzenauer zu lesen. Wir geben daher zunächst einen Überblick der ganzen Frage einschließlich der Arbeit Matzenauers bis zum Jahre 1903.

Vorher kurz ein paar Worte zur Begründung des Titels. Das Problem geht noch heute vielfach unter dem Namen der „Vererbung der Syphilis". Es braucht darüber heute kein Wort verloren zu werden, daß die Syphilis als Infektionskrankheit nicht „vererbt", sondern nur „angeboren übertragen" werden kann. Selbst wenn wir eine germinative Übertragung zu Recht bestehen ließen, würde auch diese keine „Vererbung" im echten Sinne darstellen. Ich kann mir in diesem Aufsatz eine Begründung dafür ersparen. Um von vornherein nicht falsche Vorstellungen aufkommen zu lassen, wird man das Wort „Vererbung" ganz fallen lassen und durch den richtigeren Ausdruck: Übertragung der angeborenen Syphilis ersetzen.

I.

Nachdem die Syphilis ihren Einzug in Europa gehalten hatte, war klinisch auch die Syphilis der Neugeborenen bekannt und damit das Problem der Übertragung der angeborenen Syphilis gegeben. Die Autoren, die sich zuerst darüber äußerten (Tosella 1498, Vella 1508, Cataneus 1516), glaubten, daß die Krankheit nur durch eine intra oder post partum erfolgte Ansteckung durch die Mutter vermittelt werden könne, sei es, daß sich das Kind beim Durchtritt durch den Geburtskanal infiziere, sei es, daß später durch die infektiöse Milch die Krankheit auf das Neugeborene übertragen würde und daher später zum Ausbruch käme*). Es war Paracelsus (1529), der zuerst dem Gedanken einer im Mutterleib sich entwickelnden Syphilis Ausdruck gab, so daß die Infektion des Foetus durch die Vermittlung des väterlichen Samens erfolgen könne. Daß aber die Syphilis sowohl germinativ (vom Vater wie der Mutter) als auch intrauterin übertragen werden könne, das hat zuerst mit klaren Worten Ferrerius (1553) ausgesprochen (Corruptum elementum una cum paterno vel materno semine infunditur, aut si mater a die conceptionis in morbum inciderit, communicatur foetui vitiosis infectisque humoribus). Im 17. Jahrhundert war den meisten Autoren wohl die Übertragung der Syphilis auf Neugeborene bekannt, doch machte das Problem keine weiteren Fortschritte. Astruc, van Swieten, Boerhave erörterten das Problem und nahmen dabei im allgemeinen an, daß die Syphilis sowohl vom Vater wie von der Mutter auf das Kind „vererbt" werden könnte. Es war Hunter, dessen große Autorität auch die Stellung der Ärzte zu dieser Frage beeinflußte. Da Hunter behauptete, daß nur der primäre Affekt der Syphilis infektiös sei, so mußte man konsequenterweise auch die Übertragung einer angeborenen Syphilis leugnen, ja man mußte schließlich

*) Es sei nebenbei hier mitgeteilt, daß neuere Untersuchungen von Uhlenhut und Mulzer dargetan haben, daß die Möglichkeit einer Infektion durch die Milch einer (selbst latent) syphilitischen Frau besteht. So interessant und praktisch wichtig diese Tatsache ist, so hat sie für das hier vorliegende Problem keine Bedeutung.

dazu gelangen, die angeborene Syphilis überhaupt in Abrede zu stellen. Da aber klinisch die angeborene Syphilis zweifellos feststand, so half man sich damit, daß nur die Fälle für Syphilis erklärt wurden, wo ein Primäraffekt der Mutter, sei es während der Schwangerschaft, sei es während der Geburt, vorhanden war. Die Kinder, bei denen die syphilitischen Erscheinungen erst später auftraten, sollten sich während des Durchtritts durch den Geburtskanal am Primäraffekt an der Mutter infiziert haben. Selbst Kinderärzte schlossen sich dieser Meinung Hunters an (Girtanner, Wendt, Henke u. a.). (Diese Lehre ist neuerdings wieder aufgetaucht [Gräfenberg, S. 187].) Auch Ricord nahm die Huntersche Lehre von der Nichtinfektiosität der sekundären Syphilis an, und wenn er auch eine angeborene Syphilis wohl anerkannte, so war es ganz natürlich, daß sich die Frage statt klarer immer komplizierter gestaltete. Allmählich schob sich aber die Streitfrage in den Vordergrund, welchem von beiden Eltern der Hauptanteil an der Übertragung der Syphilis auf das Kind zugeschrieben werden müßte. Hier traten nun im Laufe der Zeit die divergentesten Ansichten zutage. Während Swediaur, Colles, Bednar u. a. nur die ausschließliche „Vererbung" von seiten des Vaters behaupteten, wurde von Hufeland, Vassal die ausschließliche Rolle der Mutter bei der Übertragung betont. Die letztere Ansicht geriet fast in Vergessenheit, als ihr in Cullerier jun. ein großer Verteidiger entstand (ebenso Follin, Charrier, Oewre). Die meisten Autoren jedoch waren sich darin einig, daß beide Eltern die Syphilis auf das Kind übertragen könnten. Freilich in der Spezialfrage, wie dies geschehe, gingen die Meinungen in hohem Maße auseinander. Wir werden Gelegenheit haben, diese Ansichten in kurzen Zügen im folgenden kennen zu lernen.

Aus der Geschichte ergibt sich daher ganz von selbst die Fragestellung des Problems, um das besonders im ganzen 19. Jahrhundert der heftigste Streit entbrannte. Die Möglichkeiten der Übertragung der Syphilis auf das Kind sind folgende:

1. Die Syphilis kann auf den Foetus übertragen werden durch eine primäre Infektion des Keims (Ovulum oder Spermazelle), sog. germinative Übertragung.

2. Es ist möglich, daß zwar die Keimzelle nicht direkt Träger des Virus ist, daß aber das Virus dem Samen beigemengt ist und entweder noch vor oder sehr bald nach der Befruchtung eine Infektion des Foetus stattfindet (Infektion ex patre).

3. Es ist eine Übertragung des Virus auf den Foetus durch die Placenta der Mutter möglich.

Es muß vorausgeschickt werden, daß die beiden ersten Modi zunächst nur theoretisch konstruierte Möglichkeiten, also Hypothesen sind. Nur der dritte Modus ist klinisch experimentell für einen Teil der Fälle erwiesen. Das Problem liegt also darin, ob dieser dritte Modus der allein in Betracht kommende ist oder ob neben diesem noch eine der andern oder beide Übertragungsarten vorkommen.

Ad 1. Die germinative Übertragung der angeborenen Syphilis hielt Kassowitz noch 1875 für den einzigen sicheren Modus und lehnte alle anderen Theorien ab. Wenn auch die Arbeit von Kassowitz in ihren Folgerungen sehr einseitig war und er selbst später seine Meinung dahin modifizierte, neben der germinativen Übertragung auch eine angeborene Syphilis per placentam anzuerkennen, so hat Kassowitz doch das Verdienst, das große Problem wieder in den Vordergrund des Interesses gerückt zu haben, aus dem es nicht so bald wieder verschwand.

Da der germinative Übertragungsmodus eine theoretische Konstruktion ist, der durch Experimente, besonders am Menschen, zwar nicht gestützt, aber ebensowenig widerlegt werden konnte, so ist eine gewisse theoretische Möglichkeit zuzugeben. Immerhin ist die Wahrscheinlichkeit einer solchen Übertragung gerade für die Syphilis gering. Sie sinkt fast auf Null, seitdem wir den Erreger der Syphilis kennen. Schon Matzenauer hat gegen diese Lehre Kassowitz', des eifrigsten und wir dürfen wohl sagen, des erfolgreichsten Verfechters der germinativen Übertragungstheorie, eine erschöpfende Kritik gegeben. Wir kennen — und das ist das wichtigste theoretische Argument gegen diese Theorie — keine Infektionskrankheit am Säugetier und speziell am Menschen, die anders als durch die Placenta der Mutter auf das Kind übertragen wird. Die Syphilis würde daher einzig in ihrer Art dastehen. Um die Theorie der germinativen Übertragung zu stützen, hat man versucht, Beispiele aus der Tierwelt heranzuziehen, die einen solchen Modus beweisen, oder wenigstens wahrscheinlich machen. Das literarisch berühmteste Beispiel ist das der Pébrine, der Seidenraupenkrankheit (Pasteur), das jahrzehntelang als Beispiel germinativer Übertragung galt, bis Matzenauer an der Hand der Arbeiten Pasteurs die Unhaltbarkeit dieser Annahme nachwies. Andere Beispiele folgten, selbst bis in die jüngste Zeit bemüht man sich, Belege dafür zu erbringen. Bevor wir auf sie kurz eingehen, mögen einige entwicklungsgeschichtliche Tatsachen referiert werden.

Wir unterscheiden bei der Reifung des Eis (nach Hertwig):

1. den holoblastischen Typus mit totaler Furchung;
   a) äquale Furchung (Amphioxus und Säugetiere, Wirbellose);
   b) inäquale Furchung (Amphibien, Cyklostomen);
2. den meroblastischen Typus mit partieller Furchung;
   a) partielle discoidale Furchung (die Vögel, Selachier, Reptilien);
   b) partielle superficiale Furchung (Arthropoden).

Die Eier mit partieller Furchung besitzen einen sehr reichlichen Dotter, der in den Nahrungsdotter und den Bildungsdotter sich teilt. Die Embryoentwicklung, also die Furchung, findet ausschließlich in letzterem statt, während der Nahrungsdotter ungefurcht bleibt und später als erste Nahrung dient. Es existiert nun in der Literatur kein Beispiel, das am holoblastischen Eitypus eine echte germinative Übertragung darbietet, und alle Beispiele sind an anderen Tierarten erhoben und daher keine Beweise, sondern Analogieschlüsse. Mafucci und Baumgarten, sowie später besonders L. Rabinowitsch und Max Koch ge-

lang es, tuberkulöse Küchlein aus infizierten Eiern zu erzielen. Die letzteren Autoren übten dabei die Technik, daß sie die Hülle des Eis am entgegengesetzten Ende des Bildungsdotters anbohrten und das Eiweiß mit Tuberkelbacillen impften. Sie vermieden absichtlich jede Schädigung des Bildungsdotters, eine germinative Impfung fand also nicht statt. Neißer führt als weiteres Beispiel — allerdings mit aller Vorsicht — die Hühnerspirillose an. Tötet man infizierte Tiere auf der vollen Höhe ihrer Krankheit, so findet man ziemlich reichlich Spirillen in den Eiern, wenn dieselben einen bestimmten Grad von Entwicklung erreicht haben. Die Spermazellen in den Hoden von infizierten Hähnen sind dagegen stets frei von Spirillen. Levaditi gelang es nun, auch künstlich Eier zu infizieren und die Spirillen in den Eiern am Leben zu erhalten, falls das Ei befruchtet wurde und der Embryo sich entwickelte. Allerdings ging der Embryo bald infolge der Infektion zugrunde. Die Hauptmasse der Spirillen findet man dann in der Leber des Embryo. Wenn Neißer weiter betont, welch prinzipielle Differenzen zwischen den Hühnerspirillen und den Syphilisspirochäten bestehen, da der erstere ein Blutparasit, der andere ein Gewebsparasit sei, so wird schon damit jeder Vergleich hinfällig, selbst wenn gewisse Analogien zwischen beiden Krankheiten vorhanden sind. Vor allem ist aber der Eitypus des Huhns ein vollkommen anderer als der des Menschen, und sodann weist Levaditi ausdrücklich darauf hin, daß entweder die Spirille in dem Ei zugrunde geht, oder, wenn das Ei befruchtet wird, die Spirillen sich zwar vermehren, der Embryo aber dabei sein Leben lassen muß. Es wird also eigentlich gerade das Gegenteil von dem bewiesen, was bewiesen werden soll (Schindler).

Bab gibt letzthin an, ein „der Kritik standhaltendes Paradigma einer ovulären germinativen Infektionsübertragung“ mitteilen zu können. Er sagt: „Dann ist zweitens das Texasfieber, die Hämoglobinurie der Rinder, ein sehr wichtiges Beispiel. Nach den Untersuchungen von Th. Smith und Kilborne, die von Robert Koch und Kossel, Schütz, Mießner und Weber bestätigt wurden, gehen die Pyrosomen des Texasfiebers auf die Ovula der Zecken (Rhipicephalen und Ixodes reduvius) und durch sie auf deren Deszendenz über.

Die aus den Eiern hervorgegangenen sechsbeinigen Larven bohren sich nach Kossel in die Haut des Rindes und leben von dessen Blut. Nach etwa 8 Tagen häuten sie sich und werden zu achtbeinigen Nymphen. Diese häuten sich nach weiteren 8 Tagen und werden zu geschlechtsreifen Individuen. Die viel kleineren Männchen der Zecken sitzen am Weibchen fest und nehmen keine Nahrung auf (Hertwig). Nach der Befruchtung und nachdem die Weibchen durch Blutaufnahme Haselnußkerngröße erlangt haben, fallen sie ab und legen im Grase 2000 bis 4000 Eier, um nach dem Eierlegen zu sterben. Nach 3 bis 4 Wochen entschlüpfen den Eiern Larven, die im Grase leben, bis sie sich an ein Tier anheften. Haben die mütterlichen Zecken Pyrosomen mit dem Blut eingesogen, so sind die Larven ihrer Eier (die augenscheinlich schon vor der Befruchtung infiziert (!!) werden) infektiös, so daß die Rinder, an denen diese neue Generation saugt, in etwa 2 Wochen typisch erkranken.“

Gegen dies Beispiel ist wohl mit Schindler folgendes einzuwenden. Zunächst gehören die Zecken zu den Arthropoden, deren Eier sich nach dem meroblastischen Typus superficial teilen. Die Eier haben eine selbst für die Spermatozoen undurchdringliche Gallerthülle, nur an einer bestimmten Stelle Mikropylen, durch die die Spermatozoen hineinschlüpfen. Nur so könnten die kleinen Pyrosomen hineingelangen. Wahrscheinlich sind aber die Eier schon befruchtet, bevor sie infiziert werden, und wenn Bab sagt, daß sie augenscheinlich vor der Befruchtung infiziert wurden, so bleibt er jeden Beweis dafür schuldig.

Nicht der geringste Anhalt eines germinativen Übertragungsmodus findet sich in der Tierpathologie, geschweige denn beim holoblastischen Eitypus. Für die Syphilis wird er schon deshalb noch unwahrscheinlicher — um dies hier gleich vorauszunehmen — weil die Spirochäte pallida ein viel zu großer Parasit ist, um in der menschlichen Keimzelle längere Zeit zu wohnen, ohne sie zu schädigen, und bei der Spermazelle ist dies von vornherein unmöglich, da die Spirochäte 2 bis 3mal so groß ist als eine menschliche Spermazelle. Endlich sind solche Eier, in denen Parasiten leben, meist gar nicht entwicklungsfähig, oder es kommen schwere Mißbildungen zur Welt. Die Erfahrungen bei der Hühnerspirillose geben das beste Beispiel dafür ab.

Wir können daher die Frage der germinativen Übertragung der Syphilis beim Menschen praktisch vollkommen fallen lassen. Diese Theorie hat erst dann eine Berechtigung, wieder zur Diskussion gestellt zu werden, wenn ein einziger Beweis einer solchen Übertragungsmöglichkeit beim Säugetier nachgewiesen wird*).

Ad 2. Wesentlich komplizierter gestaltet sich die kritische Erörterung für den zweiten Übertragungsmodus der Syphilis, der Infektion ex patre. Die Notwendigkeit, einen solchen an sich durchaus unwahrscheinlichen Vorgang anzunehmen, ergab die klinische Beobachtung (s. später), und zwar so zwingend, daß bis in die heutige Zeit von einzelnen Autoren dieser Modus als sicher angesehen (Kassowitz, Hochsinger u. a.) und selbst von Neißer noch nicht völlig bestritten wird.

Man dachte sich dabei die Infektion so, daß das Virus dem Sperma des Mannes beigemischt sei und zunächst mit in die Uterushöhle hineingelange. Dort werde der Keim oder der junge Embryo infiziert und dieser dann als syphilitischer Foetus oder als syphilitisches Kind zur Welt gebracht. Baumgarten, der wohl am konsequentesten an der Möglichkeit dieser Übertragung sowohl für die Syphilis wie für die Tuberkulose festhält, beruft sich als Beweis besonders auf die Versuche Friedmanns. Friedmann injizierte weiblichen Kaninchen unmittelbar nach der Begattung einige Tröpfchen einer Emulsion von Tuberkelbacillen in die Vagina, mit dem Erfolge, daß, während die Muttertiere frei blieben, im 7 tägigen Foetus einzelne Bacillen zerstreut, ohne störenden Einfluß auf die Ent-

*) Darin können mich auch die Ausführungen Baumgartens nicht irre machen, der z. B. an einer echten germinativen Übertragung der Tuberkulose auch heute noch festhält.

wicklung ausgeübt zu haben, gefunden wurden. Ja auch in ausgetragenen Tieren wurden (nach Baumgarten) Bacillen in verschiedenen Organen, ohne deren krankhafte Veränderung, und ebenso später in den kräftig entwickelten Tieren nachgewiesen. Baumgarten meint, daß, wenn hier auch nach dem befruchtenden Akt der Bacillus in das Ei gelangt sei, so sei kein Grund vorhanden, weshalb dies nicht gleichzeitig mit demselben geschehen sollte, vorausgesetzt, daß das Sperma überhaupt den Bacillus enthalte. Gegen die Versuche Friedmanns sind meines Erachtens zwei Einwände möglich.

Einmal ist der Nachweis von Tuberkelbacillen im Präparat ohne sonstige tuberkulöse Veränderungen des Gewebes oder ohne Kulturzüchtung nicht entscheidend für die Diagnose Tuberkulose. Die Erfahrungen, die mit Tuberkelbacillen im strömenden Blut bei Phthisikern gemacht worden sind, geben ein beredtes Zeugnis, daß man in der Diagnose „Tuberkelbacillus“ aus dem gefärbten Präparat nicht vorsichtig genug sein kann. Dies gilt besonders für den Nachweis der Tuberkelbacillen bei den ausgewachsenen Tieren. Sodann sind die Versuche Friedmanns in einer Zeit ausgeführt, in der der Unterschied zwischen Typus humanus und Typus bovinus noch unbekannt war. Es ist sehr wahrscheinlich, daß Friedmann mit dem für das Kaninchen sehr wenig virulenten Stamm des Typus humanus gearbeitet hat. Schon deshalb sind die Experimente Friedmanns trotz der Autorität Baumgartens mit großer Vorsicht aufzunehmen. Immerhin weisen sie aber darauf hin, diese Frage erneut experimentell in Angriff zu nehmen.

Daß die Lepra ex patre übertragen werden könnte (Bab u. a.), dafür fehlen alle sicheren klinischen Beweise. Lepra ganz junger Kinder ist erstens sehr selten, und wenn sie übertragen wird, so geschieht dies entweder placentar oder bald nach der Geburt durch Kontaktinfektion. Gegen den von Zambacco mitgeteilten Fall (dem einzigen in der Literatur, bei dem die Möglichkeit einer Lepra ex patre besteht) ist einzuwenden, daß bei dem mit leprösen Efflorescenzen geborenen Kind leider der Nachweis von Leprabacillen versäumt wurde (Schindler). Indessen so unwahrscheinlich auch diese Theorie an sich von vornherein sein mag, durch die neueren Entdeckungen in der Syphilispathologie hat sie wieder, wie wir noch hören werden, eine gewisse Stütze erhalten.

Ad 3. Daß die Syphilis durch die Placenta von der Mutter auf das Kind übertragen werden kann, darin sind sich heute alle Forscher einig. Selbst Kassowitz konnte ein solches Vorkommnis nicht mehr leugnen. Der absolut exakte Beweis wird durch die Fälle der sog. postkonzeptionellen Syphilis erbracht. Unter einer postkonzeptioneller Syphilis verstehen wir jenen Fall, wo eine gesunde Mutter von einem gesunden Mann geschwängert wird, während der Schwangerschaft aber eine Syphilis akquiriert, die sie auf das Kind überträgt, so daß dasselbe mit schwerer Syphilis geboren wird. Hier ist für die Infektion des Kindes kein anderer Weg anzunehmen als die Übertragung der Krankheit von der Mutter auf das Kind durch die Placenta. Diese Übertragung findet um so leichter statt, je früher in der Schwangerschaft die Mutter die Syphilis erwirbt. Eine innerhalb der letzten 6 oder

8 Wochen erworbene Syphilis bei der Mutter geht gewöhnlich nicht mehr auf das Kind über, da die Syphilis natürlich im Körper der Mutter erst einige Zeit braucht, um die Placenta und dann das Kind zu infizieren. Jeder Syphilidologe wird solche Fälle aus der eigenen Praxis kennen. Es entsteht nur die Frage, ob dies der einzige für die Übertragung der Syphilis auf das Kind in Betracht kommende Modus ist oder nicht. Die Tatsache, daß für alle anderen Infektionskrankheiten (Typhus, Fleckfieber, Eiterbakterien, Milzbrand, selbst Malaria usw.) nur ein placentarer Übertragungsmodus bekannt ist, stellt ein gewichtiges Moment dar, um bei der Syphilis das gleiche zu vermuten, ist aber nicht entscheidend. Es wird daher nötig sein, alle anderen, insbesondere auch die klinischen Erfahrungen zu Rate zu ziehen, um eine Stellung zu dieser Frage zu gewinnen.

Die klinische Seite des Problems.

Mit der Klinik betreten wir eins der heißumstrittendsten Gebiete in der Beurteilung dieses Problems. So wertvoll, ja so unerläßlich natürlich jede klinische Beobachtung ist, so oft uns eine solche Beobachtung auch als Wegweiser dienen kann, ja dienen muß, so ist bei dieser proteusartigen Erkrankung wie kaum bei einer anderen vor voreiligen Schlüssen auf Grund rein klinischer Beobachtungen zu warnen. Des klinischen Verlaufs bei der postkonzeptionellen Syphilis haben wir schon gedacht. Daß auch eine vor der Konzeption syphilitische Frau kranke Föten oder Kinder zur Welt bringt, erscheint nicht wunderbar. Da wir den ersten Modus der germinativen Übertragung als bedeutungslos hinstellen zu können glauben, so werden wir auch für diese Fälle eine Übertragung des Virus durch die Placenta annehmen. Eine solche Überlegung wird auch durch die von vielen Seiten (Kassowitz, Fournier u. a.) bestätigte Auffassung gestützt, daß, je rezenter die Syphilis der Mutter ist, um so eher die Erkrankung von ihr auf das Kind übertragen wird, d. h. um so eher tritt eine Placentarerkrankung ein; doch sei gleich hier bemerkt, daß diese Erfahrung nicht allgemeine Gültigkeit hat. Selbst bei frischer Syphilis der Mutter kommen Fälle vor, wo ein gesundes Kind geboren wird, und öfter sehen wir bei latenter, ja symptomloser Lues der Mutter ein faultotes maceriertes Kind zur Welt kommen.

Indessen so einfach verlaufen die Dinge im Leben nicht. Die weitaus häufigere Vorgeschichte der Geburt eines syphilitischen Kindes ergibt vielmehr, daß der Vater vor der Ehe eine Syphilis gehabt hat. Mag diese nun auch behandelt sein, sehr oft ist sie nicht energisch genug behandelt worden. Er heiratet ein vollkommen gesundes Mädchen, und diese Frau bringt in der Ehe syphilitische Föten oder Kinder zur Welt. Dabei fühlt sich aber die Frau nicht nur gesund, sondern kein Arzt — und die berühmtesten Syphilidologen des ganzen 19. Jahrhunderts haben ihre größte Kunst darauf verwandt — kann auch nur die geringsten Zeichen einer bestehenden oder überstandenen Syphilis an ihr entdecken, und selbst bei jahre-, ja jahrzehntelanger Beobachtung kann die Frau gesund bleiben. Diese klinische Erfahrung ist absolut sichergestellt. Mit dem Moment

aber, wo es zur Deutung dieser klinischen Erfahrung kommt, gehen die Meinungen auseinander, und diese klinische Erfahrung ist schließlich der Angelpunkt des ganzen Streites in diesem Problem. Wir wollen versuchen, kurz die Einzeltatsachen und Hypothesen zusammenzustellen. Es ist natürlich nicht möglich, auf jede einzelne Kontroverse einzugehen. Wer auf die historischen Verhältnisse Wert legt, sei besonders auf die Arbeit von Matzenauer hingewiesen.

Es sind namentlich drei klinische Argumente in der älteren Literatur, die für eine Infektion ex patre sprechen:

1. die Geburt syphilitischer Kinder von gesunder Mutter, aber syphylitischem Vater;
2. der Einfluß der Therapie und
3. die Syphilis „par conception".

Ad 1. Die erste Erfahrung ist, wie schon ausgeführt, die wichtigste Stütze für die Annahme einer angeborenen Syphilis ex patre. Der gewöhnliche Einwand, den man früher machte und der auch heute noch gemacht wird, daß die Syphilis der Frau bei der Untersuchung übersehen worden wäre, erscheint mir nicht zulässig. Die bedeutendsten Syphilidologen aller Zeiten haben mit der größten Sorgfalt darauf geachtet und bei vielen Frauen, die gesund in die Ehe traten, jedoch syphilitische Kinder zur Welt brachten, auch später niemals die geringsten Zeichen von Syphilis entdecken können. Besonders häufig findet sich bemerkenswerterweise dieser Modus, wenn die Lues des Mannes gar nicht oder unzulänglich behandelt wurde. Ja, Fournier gibt sogar an, daß in einer Ehe bei einer Lues des Mannes besonders häufig Fehlgeburten bei Frauen auftreten und er sieht darin einen sicheren Beweis für die Infektion ex patre. Auf der anderen Seite ist aber die Übertragung der Syphilis bei einem syphilitischen Vater durchaus nicht eine obligate. Selbst Fournier, ein überzeugter Anhänger der Übertragung ex patre, und ebenso Matzenauer u. a. haben eindringlich darauf hingewiesen, daß der größere Teil der Väter, die Syphilis gehabt haben, gesunde Kinder zeugen. Fournier selber hat nicht weniger als 87 Fälle skizziert, wo der Vater recent syphilitisch war, wiederholt mit Quecksilber behandelt wurde, ohne daß stets dabei die Syphilis geheilt wurde, und doch mit seiner gesunden Frau gesunde Nachkommen zeugte.

Ad 2. In der Literatur sind eine Reihe von Fällen angeführt (Kassowitz, Hochsinger, Finger u. v. a.), wo die ausschließliche Behandlung des Mannes in einer Ehe, in der syphilitische Kinder geboren wurden, genügte, um gesunde Kinder zu erzeugen. Ich weise hier ebenfalls auf die eingehende Kritik Matzenauers hin, der ausführt, daß, wenn wirklich durch eine väterliche Behandlung die Nachkommenschaft vor Syphilis bewahrt werden könnte, dann nicht einzusehen wäre, warum in der besseren Familienpraxis in den Ehen noch syphilitische Kinder geboren werden könnten, obwohl der Vater meist gewöhnlich kurz vor oder auch noch während der Ehe behandelt sei. Auch lassen sich diesen Erfahrungen direkt konträre entgegenstellen, wo bei gleicher Anamnese usw. die ausschließliche Behandlung der Frau genügte, um die Nachkommenschaft gesund zu

erhalten. Gerade solche Fälle zeigen, daß man in der Deutung klinischer Beobachtungen speziell bei der Syphilis möglichst vorsichtig sein soll.

Ad 3. Unter Syphilis „par conception“ versteht man jene Syphilis der Mutter, die auf dieselbe durch das vom Vater her syphilitische Kind im Mutterleib übertragen werden sollte und die man sich in zweierlei Formen dachte; denn nicht alle Mütter eines ex patre syphilitischen Kindes bleiben gesund:

a) als Syphilis conceptionelle précoce oder Choc en retour (Ricord);
b) als Syphilis conceptionelle tardive oder Tertiarisme d'emblée (Hutchinson).

Ad a. Eine Syphilis conceptionelle précoce wurde auf Grund folgender klinischen Erfahrungen angenommen. Ein syphilitischer Mann heiratet und schwängert seine gesunde Frau. Diese bisher gesunde Frau zeigt im Verlauf der Schwangerschaft zweifellose Zeichen einer Syphilis, die aber zwei Eigentümlichkeiten darbietet. Einmal tritt sie sofort als Allgemeinerkrankung auf, ohne mit einem Initialaffekt zu beginnen, sodann aber ist sie nicht durch gewöhnliche Ansteckung entstanden, da der Mann seit der Verehelichung von Syphilissymptomen frei war. Bei der Geburt des Kindes stellt es sich aber heraus, daß das Kind sicher syphilitisch ist. Ricord, Fournier, Diday, wie überhaupt die französische Schule, und viele andere Forscher konnten sich diese Erfahrung nur dadurch erklären, daß hier die Mutter durch das vom Vater her syphilitische Kind im Mutterleib durch „Choc en retour“ infiziert war.

Ad b. Unter einer Syphilis conceptionelle tardive verstand man jene Form der Syphilis der Mutter, wo erst nach Ablauf einer längeren Zeit, oft nach mehreren Jahren die Mütter erkrankten und zwar gleich mit tertiären Symptomen oder unter einer syphilitischen Kachexie (Haarausfall, Abmagerung, Anämie usw.). Zweifellos liegt hier ein klinisch anderer Verlauf als der der gewöhnlichen Syphilis vor, der naturgemäß auch einen besonderen Infektionsmodus anzunehmen rechtfertigte.

Man hat diese klinischen .Erfahrungen in ganz verschiedener Weise gedeutet. Fournier u. a. sehen besonders in dem ersten Punkt einen entschiedenen „Beweis“ für eine Übertragung ex patre, Matzenauer führt gerade diese klinischen Erfahrungen dafür an, daß die Mütter eben schon vorher syphilitisch seien, und die Syphilis von der Mutter daher erst auf das Kind übertragen sei. Mag auch unserem Empfinden die letzte Erklärung die weit wahrscheinlichere sein, wir kommen nicht um die Kardinalfrage herum, die uns immer wieder beschäftigen wird: Wie kommt dieser eigentümliche Verlauf der Syphilis bei jenen Müttern zustande, so daß sie einmal völlig frei bleiben, einmal unter ganz anderen Erscheinungen erkranken, als wir dies bei der gewöhnlichen Syphilis sehen, und sodann: Wie haben sich jene Mütter die Syphilis zugezogen, wenn sie wirklich zuerst syphilitisch sein sollten und dann das Kind ansteckten, da sie doch von Haus aus völlig gesund waren?

Die klinischen Erfahrungen, die aber wieder zu Bedenken Anlaß gaben, eine Übertragung ex patre für eine gewisse Anzahl von Fällen anzunehmen und eine ausschließliche Übertragung durch die Mutter wahrscheinlich machten, sind kurz folgende:

1. Die postkonzeptionelle Syphilis, oder mit anderen Worten: eine Übertragung durch die Placenta der Mutter ist für einen Teil der Fälle sichergestellt, es ist aber wahrscheinlich, daß alle Fälle gleich verlaufen *).

2. Die Syphilis der Mutter spielt für die Übertragung auf das Kind die weitaus größere Rolle als die des Vaters, denn die Chance, daß ein syphilitisches Kind geboren wird, ist bei einer Syphilis der Mutter besonders groß, und zwar um so größer, je rezenter die Syphilis der Mutter ist. Mit der Zeit nimmt die Intensität der Übertragungsmöglichkeit ab. Wir können uns vorstellen, daß bei rezenter und daher virulenterer Syphilis eine Placentarerkrankung relativ häufiger und rascher eintritt, als bei älterer und daher schon abgeschwächter Syphilis (Matzenauer).

3. Der wichtigste Einwand aber gegen die Theorie der Infektion ex patre besteht in der Tatsache, daß alle Mütter eines syphilitischen Kindes (selbst die völlig gesund erscheinenden) gegen eine Syphilisinfektion immun sind (Colles-Baumèssches Gesetz).

Die Tatsache der Immunität der Mütter syphilitischer Neugeborener, selbst wenn diese nicht den geringsten Verdacht für Syphilis zeigen (sog. „Collesmütter") ist wieder von allen Autoren anerkannt worden, gleichviel wie sie sich im einzelnen die Art der Übertragung dachten.

Abraham Colles schrieb 1837, daß er niemals einen Fall gesehen und von einem solchen gehört habe, wo ein syphilitisches Kind, selbst wenn es Rhagaden am Mund habe, das von seiner Mutter gestillt wäre, seine Mutter an der Brust syphilitisch angesteckt habe. Wohl seien ihm aber viele Fälle bekannt, in denen ein syphilitisches Kind eine Amme angesteckt habe. Er hält die Tatsache, daß ein von den Eltern her syphilitisches Kind niemals die Mutter angesteckt habe, für äußerst interessant. Baumès hat das Verdienst, diese Erfahrungstatsache von Colles gewissermaßen zum Gesetz erhoben zu haben. Er sagt bei Besprechung eines analogen Falles: „Derselbe ist in Übereinstimmung mit der Beobachtung, daß eine Mutter, die mit einem vom Vater her syphilitischen Kinde gravid war, von diesem, auch wenn sie es nährt, in der Regel nicht infiziert wird, wie dies meist einer fremden Amme widerfährt." Diese Tatsache, fährt B. fort, „ist durchaus nicht auffällig. Denn vom Beginn der Gravidität an ist ja das Blut von Mutter und Kind so innig gemischt, daß sie sozusagen nur eines bilden. Und wenn aus dieser Vermischung für die Mutter ein Nachteil erwachsen würde, so würden die Symptome schon früher als zur Zeit des Stillens des Kindes sich zeigen."

---

*) Gerade die klinische Einheit der angeborenen Syphilis war für Kassowitz ein gewichtiger Grund, auch einen einheitlichen Infektionsmodus anzunehmen, und in seiner ersten Arbeit verteidigt er mittels dieses Arguments seine These mit großer dialektischer Gewandtheit. Er sah allerdings in der germinativen Übertragung jene „einheitliche Übertragungsform".

Gewöhnlich sprechen wir von dem Collesschen Gesetz. Wenn wir historisch der Wahrheit die Ehre geben, ist es richtiger, vom Colles-Baumèsschen Gesetz zu sprechen. Es mag gleich hier erwähnt werden, daß man glaubte, das Gesetz auch umkehren zu können (Profeta). Profeta formulierte dies dahin, daß ein gesundes Kind einer syphilitischen Mutter niemals von der eigenen syphilitischen Mutter angesteckt werden könnte, sondern gegen Syphilis immun sei (Profetasches Gesetz). Es sei hier schon im voraus bemerkt, daß das Porfetasche Gesetz keine Gültigkeit besitzt und daher nur historisch noch Interesse verdient.

Die Tatsache der Immunität aller Mütter syphilitischer Kinder ist stets die stärkste Waffe derjenigen gewesen, die an der Annahme festhielten, daß die Mutter die Trägerin des Virus sei, und daß sie dies auf das Kind übertrüge, denn eine andere Immunität gegen Syphilis, als dadurch, daß man selbst eine Syphilis hat oder gehabt hat, kennen wir auch heute nicht.

Um indes die Theorie der Infektion ex patre zu retten, sind wieder Erklärungsmöglichkeiten gegeben worden. Da heute alle nur historischen Wert haben, so sei nur kurz der Fingerschen Theorie gedacht, die jedenfalls die geistvollste war. Finger nahm an, daß in einem Teil der Fälle die Immunität der Mutter tatsächlich auf einer stattgehabten Infektion (Syphilis conceptionelle précoce oder tardive) beruhe. Für die anderen Fälle, wo die Mutter völlig gesund erschien, wird nach Finger die Mutter zwar nicht syphilitisch, wohl aber immun (mit ein paar Ausnahmen s. u.). Diese Immunität erklärte Finger durch Zufuhr von Toxinen aus dem syphilitischen Organismus (Kind) zu dem nicht syphilitischen (Mutter). Wir werden auf diese Theorie noch später bei der Besprechung der Wassermannschen Reaktion zurückzukommen haben. Selbst wenn wir sie in ein moderneres Gewand kleiden wollten, was Finger, wenn er die Theorie heute noch aufrecht erhalten würde, auch tun würde, so hat sie viel Unwahrscheinliches an sich.

Ein weit wichtigerer Einwand gegen die ausschließliche placentare Übertragung der Syphilis auf das Kind waren die „sog. Ausnahmen des Colles-Baumèsschen Gesetzes“. Unter „Ausnahmen des Colles-Baumèsschen Gesetzes“ verstand man die Fälle, wo eine anscheinend gesunde Mutter eines sicher kongenital syphilitischen Kindes von diesem oder auch von anderer Seite bald nach der Geburt des Kindes mit typischer Syphilis infiziert wurde. Mit einer solchen Tatsache war aber der Beweis gegeben, daß diese Mutter vorher nicht syphilitisch gewesen sein konnte, und es war damit weiter festgestellt, daß die Syphilis des Kindes vom Vater stammen mußte. Diese „Ausnahmen des Colles-Baumèsschen Gesetzes haben in der Literatur eine große Rolle gespielt. Noch bis in die jüngste Zeit hinein sind diese Ausnahmen des Colles-Baumèsschen Gesetzes der mit am schwersten der Widerlegung zugängliche Anteil der Theorie ex patre gewesen. Neißer führt noch 1911 die Fälle von de Keyser, Bergh, Travis Drennen, Ogilvie, Sternthal, Scarenzio, Gaucher-Bory, Freck, Cüth, M. Zeißl an, die die Möglichkeit, daß eine vollständig gesunde Frau ein

vom Vater her syphilitisches Kind zur Welt bringt, erweisen, und ich möchte diesen ganz besonders den Fall von Ranke zufügen. Neißer meint, daß ein einziger sicherer Fall genüge, um die Möglichkeit einer spermatisch-paternen Infektion der Frucht zu erweisen.

Matzenauer hat in subtilster Weise alle Fälle unter Beibeziehung der Originalarbeiten analysiert und kommt zu dem Schluß, daß kein einziger völlig beweisend ist. Mag er auch in manchen Fällen, ja in den meisten durchaus recht haben, so hat es doch etwas Mißliches, alle Fälle wegzudisputieren, von denen manche von den bedeutendsten Syphilidologen untersucht und beschrieben worden sind. Ich kann mich jedenfalls hier nicht der Kritik Schindlers und Baischs anschließen, die nach der Analyse von Matzenauer keine Ausnahme des Colles-Baumèsschen Gesetzes anerkennen wollen. Zu leicht ist bei solchen Dingen der Wunsch der Vater des Gedankens. Auf diese Frage werden wir besonders unser Augenmerk richten, ob hier durch die neueren Entdeckungen eine Erklärung möglich ist, die einwandfrei befriedigt.

Es könnten noch manche klinischen Erfahrungen beigebracht werden, die für oder gegen die eine der beiden Theorien sprechen; vor allem ist es die Kasusitik, die in reichstem Maße in dieser Literatur angehäuft und für die Theorien ins Feld geführt ist. Ich verzichte hier völlig, auf die Kasuistik im einzelnen einzugehen. Hier muß auf die Originalliteratur, insbesondere Matzenauer, Fournier, Finger, Kassowitz u. a. verwiesen werden. Ein klinischer Fall, und mag er noch so „eindeutig“ für den Autor liegen, gibt hier keine Klärung, weil bei der Syphilis die wunderbarsten Dinge tagtäglich vorkommen, die stets in der verschiedensten Weise gedeutet werden können. Zusammenfassend ist zu sagen, daß die Klinik keine wirkliche Lösung des Problems gebracht hat und auch nicht bringen konnte. Selbst Matzenauer, der gewiß am erfolgreichsten auch vom klinischen Standpunkt für die placentare Theorie gestritten hat, ist dies nicht gelungen, und es ist nicht uninteressant, daß er unter den Klinikern seiner Zeit am wenigsten Anerkennung gefunden hat, denn fast alle (außer Riehl) sprachen sich gegen ihn aus (Kassowitz, Zeißl, Neumann, Finger, Lang, Hochsinger u. a.). Die theoretischen Erwägungen sprechen entschieden alle gegen einen Modus der Übertragung ex patre; dies scharf verfochten zu haben, bleibt stets ein unvergängliches Verdienst Matzenauers; aber alle Bedenken scheiterten an der klinischen Erfahrung, die eigentlich mit einer fast selbstverständlichen Sicherheit eine Syphilis ex patre voraussetzte.

Die pathologische Anatomie und das Problem der Übertragung der angeborenen Syphilis.

Auch die pathologisch-anatomische Untersuchung brachte keine eindeutige Klärung. Wir können hier die älteren Arbeiten übergehen (Zilles, Oedmansson u. a.), da die anatomischen Verhältnisse der Nachgeburt bei angeborener Syphilis durch Thomsen eine eingehende und wohl erschöpfende Behandlung erfahren haben. Wenn auch die Arbeit nach der von

Matzenauer erschienen ist, so gehört sie doch der älteren Periode an und mag deshalb hier mit besprochen werden. Von anderen anatomischen Arbeiten seien der Vollständigkeit halber noch erwähnt besonders die Arbeit von Bondi (1903), sowie die von Mraček (1903), Nelis (1904), Seitz, Jean Franceschini und als letzte die von Queirel (1905).

Das Material, an dem Thomsen gearbeitet hat, sind 100 Placenten sicher syphilitischer Frauen, als Kontrollfälle dienten ihm die Untersuchungen von einer großen Reihe von Placenten, bei denen Syphilis ausgeschlossen werden konnte. Ein solches Material, besonders mit eingehender histologischer Untersuchung, dürfte kaum so bald wieder eine derartige so ausgezeichnete Bearbeitung erfahren.

a) Nabelschnur.

Bondi hatte schon im Jahre 1903 behauptet, daß in der Nabelschnur eine Infiltration der Gefäßmuskulatur mit Leukocyten für die kongenitale Syphilis charakteristisch sei. Vor ihm hatten schon Oedmansson, Zilles und Hecker diese Tatsache in ihren Arbeiten beiläufig erwähnt. Thomsen fand nun bei Untersuchungen von 57 Nabelschnüren in über 37 die von Bondi beschriebenen Veränderungen, und zwar 12mal ersten Grades und 25mal zweiten Grades (bei 27 totgeborenen bzw. macerierten Früchten und 30 syphilitisch lebend geborenen Kindern). Im Gegensatz zu der Behauptung Bondis, daß die Entzündung meist im proximalen Teil der Nabelschnur vorkäme (vgl. Gräfenberg), fand Thomsen, daß am häufigsten Veränderungen an beiden Enden zu finden wären, im übrigen aber beobachtete er sie doppelt so oft im placentaren als im distalen Ende. War die ganze Nabelschnur entzündet, so war sie am stärksten am placentaren Teil angegriffen, dann folgte das proximale Stück, am geringsten ausgesprochen waren die Veränderungen am mittleren Stück. Ein erheblicher Unterschied in der Häufigkeit, in der die Venen und Arterien angegriffen waren, ließ sich nicht feststellen. Die Infiltration konnte bei allen drei Gefäßen gesehen werden, oft auch nur bei den Arterien oder der Vene allein. Unter 48 Kontrolluntersuchungen von Müttern, die angeblich keine Syphilis gehabt hatten, ergab sich bei 5 eine deutliche Nabelschnurentzündung. Interessanterweise entpuppten sich 3 Fälle doch noch als syphilitisch, da später bei den Kindern noch deutlich Symptome von Syphilis auftraten. Ein Fall von histologisch sicherer Nabelschnurentzündung ergab die Anwesenheit von Kokken. Thomsen stellte danach fest, daß die Syphilis als ätiologischer Faktor für das Zustandekommen der Nabelschnurentzündung so überlegen ist, daß den übrigen vorkommenden Entzündungsmikroben nur eine ganz nebensächliche Bedeutung zukommt. Es darf direkt nach Thomsen ein Kind von syphilitischen Eltern selbst als syphilitisch betrachtet werden, wenn die besagten Entzündungsveränderungen der Nabelschnur vorhanden sind. Interessant ist nun weiter die von Thomsen gefundene Tatsache, daß zwei Kinder sicher syphilitischer Mütter, in deren Nabelschnur die Entzündung vorhanden war, trotz langedauernder Beobachtung stets frei von Symptomen der Sy-

philis blieben. In beiden Fällen fand sich die Entzündung in den placentaren 3 bis 4 cm der Nabelschnur, und nur in ganz wenig Schnitten. Thomsen möchte die Fälle so deuten, daß diese Kinder wirklich syphilitisch sind, oder es doch jedenfalls gewesen sind, ohne jemals Symptome davon gezeigt zu haben. Vielleicht würde die Syphilis hier erst nach Jahren zum Ausbruch kommen, denn es scheint ihm möglich, daß da, wo die Infektion nur leicht ist, Syphilis spontan heilen kann (Syphilis tarda). Allerdings muß Thomsen zugeben, daß es ausgeschlossen ist, daß ein leichter Ausbruch, wie er tatsächlich bei Kindern hin und wieder vorkommt, hier übersehen worden sei, da die Kinder regelmäßig beobachtet wurden. So ist er am meisten geneigt, eine spontane Heilung oder doch wenigstens eine vorläufige Latenzperiode anzunehmen. Auf die Kritik dieser interessanten Fälle wird später noch einzugehen sein (s. S. 194/195).

Von neueren Arbeiten über histologische Veränderungen in der Nabelschnur sind alsdann die Arbeiten von Mohn, Gräfenberg und Dominici zu nennen. Mohn konstatierte ähnliche Befunde wie Thomsen. Unter 24 Fällen fand er 14mal die Nabelschnur verändert.

b) Eihäute.

Nur wenige Autoren haben auch die Eihäute bei Syphilis der Untersuchung unterzogen. Hier geht besonders auch aus den Untersuchungen von Thomsen wieder hervor, daß sich Leukocyteninfiltrationen am häufigsten in den fötalen Häuten finden, wenn der Foetus mit Syphilis geboren wird, seltener, wo die Syphilis erst im Laufe der ersten Monate zum Ausbruch kommt, und nur in wenigen Fällen, wo das Kind auch nach 3 bis 4 Monaten frei von Syphilis bleibt. Indessen ist die Leukocyteninfiltration der Eihäute keine spezifische, denn Thomsen hält es für wahrscheinlich, daß auch die Gonorrhoe solche Veränderungen in den Eihäuten verursachen kann. In einzelnen Fällen sah er auch Bakterien in den Eihäuten zwischen den Leukocyten. Da die Häute sofort nach der Geburt gehärtet wurden, beweist dieser Umstand, daß die Bakterien vom Endometrium auf die Eihäute übergehen und eine Entzündung hervorrufen können. Schon diese Tatsache zeigt an, daß diese Leukocyteninfiltrationen nicht spezifisch sein können. Dieselben Befunde in den Eihäuten konnte Mohn erheben, der in 18 Fällen von Placentarsyphilis 11mal Amnion und Chorion infiltriert fand, 7mal allein das Chorion. Allein war das Amnion nie befallen. Eine Beziehung zu der Stärke der histologischen Veränderungen in den Eihäuten und Infektion der Frucht, wie sie Thomson annimmt, hat Mohn nicht wahrnehmen können.

Endlich sind noch die histologischen Veränderungen in der

c) Placenta

zu besprechen.

1. Placenta foetalis. In der Placenta wurden bei Syphilis drei Veränderungen besonders häufig gefunden:
   a) Ödem.
   b) Fränkelsche Granulationszellenwucherung.
   c) Absceßbildung in den Zotten.

a) Das Ödem der syphilitischen Placenta ist oft mit bloßem Auge sichtbar. Die Resistenz des Gewebes ist vermindert, das Organ ist vergrößert, geschwollen und brüchiger. Bei geringem Ödem sind besonders die zentralen Teile der Villi verändert. Die Bindegewebszellen liegen hier weiter auseinander, als unter normalen Verhältnissen. Die feineren Bindegewebsfibrillen bilden ein großmaschiges Netzwerk, dessen Maschen leer oder mit einer feinkörnigen Substanz gefärbt sind. Bei hohem Grade von Ödem kann das Syncytium in größeren oder kleineren Partien zugrunde gegangen sein; so kann es zu ähnlichen Bildern kommen, wie bei der Mola hydatidosa, doch fehlt beim Ödem der Placentarsyphilis die Proliferation des Syncytiums und der Langhansschen Zellschicht (Thomsen).

Das Ödem ist aber für Syphilis nicht charakteristisch, sondern es findet sich auch bei Placenten, wo die Mutter an Nephritis litt (Thomsen, Mohn, Wallich und Levaditi). Doch ist hier meist das Ödem geringer. Durch dieses Ödem und die gewöhnlich sie begleitenden und noch zu besprechenden Granulationszellen-Wucherungen kommt das hohe Gewicht der Placenta bei Syphilis zustande, das besonders im Verhältnis zu dem kleinen Foetus von jeher den Autoren aufgefallen ist.

b) Seitdem Fränkel im Jahre 1873 die große Bedeutung der Granulationszellen-Wucherung für die Diagnose der Syphilis hervorhob, ist von vielen Autoren bei histologischen Untersuchungen auf ihr Vorhandensein das größte Gewicht für die Diagnose gelegt worden. Histologisch ist diese Veränderung der Placenta dadurch charakterisiert, daß das Stromagewebe, das normalerweise nur aus spärlichen Zellen und feinen Fibrillen besteht, sehr reich an Zellen wird. Diese Zellproliferation nimmt wahrscheinlich ihren Anfang vom Stromagewebe (Thomsen), seltener von den Gefäßen. Während aber z. B. Rossinski diese Villushyperplasie für Syphilis charakteristisch hält, wird dies von den meisten anderen Autoren bezweifelt (Hitschman und Volk, Nelis, Seitz, Thomsen, Mohn u. a.). So fand Thomsen diese Veränderung unter 30 syphilitischen Placenten in 16 Fällen; 2mal in Placenten syphilitischer Frauen mit nichtsyphilitischen Kindern, und in 2 Kontrollfällen, wo Syphilis absolut ausgeschlossen war. (Allerdings gab es die Wassermannsche Probe zu dieser Zeit noch nicht.) Ein Fall davon war eine Nephritis (ebenso Mohn). Seitz konnte auch eine Granulationszellen-Hyperplasie bei 2 Fällen von Eklampsie feststellen (ebenso Merttens, v. Franqué); allerdings ist wohl zuzugeben, daß eine stark ausgesprochene Veränderung der beschriebenen Art nur bei Syphilis gefunden wird.

c) Was die sog. Absceßbildungen in den Zotten angeht, so scheint diese histologische Veränderung für Syphilis wirklich charakteristisch zu sein (Thomson, Mohn), vorausgesetzt, daß Tuberkulose auszuschließen ist. Die Leukocytenauswanderung scheint dabei interessanterweise stets von den Villusgefäßen auszugehen. Thomsen schreibt jedenfalls dieser Absceßbildung, wenn sie mit Villushyperplasie kombiniert ist, eine sehr große Bedeutung für die Diagnose der Syphilis zu.

2. Placenta materna. In der Placenta materna sind die histologischen Veränderungen, die bei Syphilis gefunden werden, viel geringer

und in keiner Weise spezifisch (Thomsen, Fränkel). Die sog. weißen Infarkte haben mit Syphilis wohl nichts zu tun und werden ebenso häufig, vielleicht noch häufiger bei Nephritis gefunden.

Zusammenfassend ist also hervorzuheben, daß die rein histologischen Untersuchungen der Nachgeburt auf die Frage nach der „Übertragung der Syphilis" keine direkte Antwort geben.

II.

Die drei großen Entdeckungen in der Syphilispathologie, die Entdeckung der Spirochäte als Erregers der Krankheit, die Entdeckung der W. R. und die Möglichkeit, die Syphilis auf Tiere (Affen, Kaninchen) experimentell zu übertragen, schienen auch in diese wichtige Frage mehr Licht zu bringen, und eine große Reihe von Arbeiten entstanden wieder im Streit um das Problem.

I. Der Spirochätennachweis und seine Beziehungen zum Übertragungsproblem.

1. Anatomische Untersuchungen der Nachgeburt (inkl. Nabelschnur und Eihäute) auf Spirochäten.

Nabelschnur. Die Untersuchungen sind hier nicht allzu zahlreich. Besonders sind hier die Arbeiten von Mohn, Gräfenberg und Dominici zu erwähnen.

Mohn sah unter 14 Fällen 7 mal Spirochäten in der Nabelschnur, 5 mal in der Vene allein, 2 mal in Vene und Arterien. Gräfenberg fand bei 39 Fällen von syphilitischen Kindern in 100 Proz. in der Nabelschnur meist dicht im Hautnabel des Kindes Spirochäten, besonders in der Wand der Nabelgefäße, vorzugsweise in der Vene, und zwar in der Media, selten in der Sulze. Wo sich die bekannten Veränderungen Bondis und Thomsens in der Nabelschnur vorfanden, waren auch die meisten Spirochäten zu finden. Auffallend erscheint es, daß Gräfenberg (im Gegensatz zu Thomsen) gerade am kindlichen Teil der Nabelschnur die Spirochäten antraf, und Gräfenberg ist deshalb geneigt, diesen Befund für den Infektionsmodus ex patre heranzuziehen. Wir werden später auf die Kritik einer solchen Anschauung zurückkommen. Dominici fand gerade entgegengesetzt den placentaren Teil der Nabelschnur mehr verändert und vermißte niemals dort die Spirochäten (wie Thomsen). Gräfenberg hält den Nachweis von Spirochäten in der Nabelschnur an der bezeichneten Stelle für so wichtig, daß der negative Befund die Gesundheit des geborenen Kindes nach ihm beweisen soll.

In einem Fall konnte Mohn neben einem Infiltrationsherd im Chorion Spirochäten finden. Daß im Chorion wohl so selten Spirochäten nachzuweisen waren, soll nach Mohn in der Färbemethode begründet sein, da von den Placentarstücken, die in die Silberlösung gebracht wurden, die äußersten Schichten oft so intensiv imprägniert wurden, daß sie zur

Untersuchung untauglich waren. Daß in der Decidua nur wenig Spirochäten vorhanden sein werden, schließt Mohn daraus, daß er sie auch in den Septen und intervillösen Räumen niemals gefunden hat. (Vgl. später die Untersuchungen von Baisch, Trinchese, die im Gegensatz dazu auch in den intervillösen Räumen usw. stets Spirochäten fanden.) Nach den Untersuchungen von Mohn ist wohl anzunehmen, daß bei Ausschluß solcher technischer Mängel auch in den Eihäuten, speziell im Chorion, bei Syphilis des Foetus Spirochäten zu finden sein werden.

Endlich sei der Befunde von Spirochäten in der Placenta gedacht. Die Befunde der Spirochäten in der Placenta sind für das vorliegende Problem der Syphilis von größter Bedeutung gewesen, wenn auch durchaus nicht alle Autoren bei diesen Untersuchungen die gleichen Schlüsse gezogen haben. Zunächst ist hervorzuheben, daß das Vorkommen von Spirochäten bei Placentarsyphilis durchaus nicht ein häufiges Ereignis ist (Bab, Pauli, Gräfenberg, Trinchese u. a.), und selbst Trinchese und Baisch, die, wie noch erwähnt werden wird, in allen Fällen Spirochäten fanden, geben zu, daß in der Placenta stets wesentlich weniger Spirochäten gefunden werden, als im Foetus. Gräfenberg fand sie nur in 40 Proz. der Placenten, gegenüber 100 Proz. bei Föten. Versé erwähnt 2 Fälle, wo er die Placenta sicher syphilitischer Kinder mit negativem Erfolg auf Spirochäten untersucht hat. Wallich und Levaditi fanden nur 1 mal unter 13 Placenten (von syphilitischen Kindern) Spirochäten in den Wänden der Gefäße einer Stammzotte, reichlicher im Schleimgewebe. Über positive Spirochätenbefunde in der Placenta syphilitischer Föten wird noch von Simons, Bab, Frohwein, Menetrier, Rubens-Duvall, Natton-Larrier, Brindeau, Mohn, Gräfenberg, Hédren und Hübschmann, endlich Baisch und Trinchese berichtet. Die meisten Autoren betonen dabei immer wieder (besonders Mohn und Gräfenberg), daß die Spirochäten vorzugsweise, oder sogar ausschließlich sich im fötalen Teil der Placenta vorfinden. So fand Mohn bei 16 Placenten 6 mal Spirochäten besonders in den Zotten, nur einmal in der Membrana chorii, niemals in der Placenta materna oder in den intervillösen Räumen. Auffallend ist dabei, daß bei einem Fall Mohn in den stark infiltrierten oder käsig zerfallenen Stellen keine Spirochäten fand, sondern nur in den relativ normalen Zotten. So sah er in einem Präparat 2 mal zusammenliegende Infiltrationsherde, zwischen die sich eine bindegewebsreiche Stammzotte hineinschob, in deren ganzem Verlauf diese von deutlich hervortretenden zierlich geschwungenen Spirochäten durchsetzt war. Ebenso sagt Gräfenberg, daß er die Spirochäten ausschließlich im fötalen Teil der Placenta gefunden habe, vorwiegend in der Muscularis der Zottengefäße, doch auch mitten im Zottenstroma, nur ganz selten subepithelial, wobei einzelne Exemplare in die Langhanssche Zellschicht einzubrechen schienen. In 3 Zotten konnte Mohn Spirochäten in den Gefäßlichtungen selbst nachweisen. Ähnliche Befunde über das alleinige Vorkommen von Spirochäten im fötalen Teil der Placenta haben Wallich und Levaditi, Menetrier und Rubens-Duvall u. a. gemacht.

Wieder tritt uns hier das Phänomen entgegen, daß man so oft beim Spirochätennachweis von luetischen Früchten konstatieren kann (Versé u. a.), daß oft große Mengen dieser Lebewesen in Organen sich finden (z. B. Magen, Darm), die gar keine sonstigen histologischen Veränderungen aufweisen, und daß umgekehrt gerade die durch die Syphilis schwer veränderten Organe (z. B. ein sklerosiertes Pankreas) ganz frei von Spirochäten sein können. Wenn allerdings Mohn und Gräfenberg (und zwar besonders der letztere) aus diesem anatomischen Befund den Schluß ziehen, daß die Wanderung der Spirochäten nur vom Foetus zur Mutter stattfinden könne, so muß dem widersprochen werden, denn ein solcher Schluß ist nicht ohne weiteres zulässig.

Durch die gründlichen Untersuchungen von Baisch, Trinchese und Weber aus der Döderleinschen Klinik wurde aber die ganze Frage in ein anderes Licht gesetzt, als sie bei einem außerordentlich großen Material von syphilitischen Placenten die Erreger stets auch im mütterlichen Teil dieses Organs nachweisen konnten. Bei 100 Fällen war stets der Spirochätenbefund in der Placenta auch im decidualen Teil positiv. Darunter befanden sich sehr viele Frauen, die zwar syphilitische Früchte zur Welt gebracht hatten, die aber keine Ahnung von der Krankheit hatten und bei denen klinisch keine Merkmale auf die Krankheit hindeuteten (sog. „Collesmütter"). Die Untersuchungen von Baisch, Trinchese und Weber lassen wohl keinen anderen Schluß zu, als daß die Mütter syphilitischer Früchte selbst syphilitisch sind. Sie können allerdings noch nicht sicher entscheiden, auf welchem Wege die Mutter syphilitisch wurde, aber daß die Mutter selbst syphilitisch ist, dürfte danach sichergestellt sein, denn wir müssen heute einen Organismus, der Spirochäten beherbergt, als syphilitisch ansehen. Die Untersuchungen von Trinchese und Baisch müssen unbedingt noch weitere Nachuntersuchungen erfahren. Ob die Mutter vom Foetus her syphilitisch ist oder ob die Mutter primär den Foetus durch die Placenta infiziert hat, ist ohne weiteres nach diesen Untersuchungen noch nicht völlig entschieden, und Neißer sowie Mulzer werfen (1911 und 1912) mit Recht die Frage auf, ob es nicht doch möglich wäre, daß die Mutter durch ein ex patre syphilitisches Kind retrograd infiziert werden könnte. Die zweite Tatsache, die wir aus diesen Untersuchungen herauslesen müssen, scheint mir die zu sein, daß der Foetus für die Spirochäten einen weit besseren Nährboden darstellt, als der mütterliche Organismus. Dies geht am klarsten daraus hervor, daß auch in der Placenta, die ein gemeinsames Organ darstellt, dieser Unterschied sich stets nachweisen läßt, und im mütterlichen Anteil weniger Spirochäten zu finden sind als im fötalen. Wir kommen eingehend auf die Kritik dieser Beobachtungen noch zurück; vorläufig scheint es mir nur möglich, daraus diesen Schluß zu ziehen. Der weitere Schluß aus diesem Befund, den z. B. Mohn und Gräfenberg gezogen haben, daß die Spirochäten deshalb vom Foetus zur Mutter gewandert sind, entbehrt jedes sicheren Beweises, sondern stellt nur eine Vermutung dar.

2. Spirochätenbefunde in andern Organen.

Von andern Spirochätenbefunden, die für die Lösung dieses Problems in Betracht kommen, sind folgende zu nennen. Untersuchungen von Ovarien und Testikel beim Erwachsenen auf Spirochäten sind stets negativ gewesen. Niemals sind diese in den Eiern von geschlechtsreifen Frauen, oder gar in den Samenzellen des Mannes nachgewiesen. Das letztere ist von vornherein unwahrscheinlich, da die Spirochäte etwa 3 mal so groß ist, wie der Kopf einer männlichen Spermazelle, und letztere kaum lebensfähig bleiben könnte, wenn ein solch großer Keim in eine solche Zelle einzudringen suchte.

Dagegen ist es gelungen, in den Ovarien syphilitischer Neugeborener, und sogar im Ei selbst Spirochäten nachzuweisen. Daß aber in einem solchen syphilitischen Foetus, bei dem die Lues mit einer Spirochätenseptikämie einhergeht, auch in den Ovarien diese Erreger gefunden werden, hat nichts Auffallendes an sich. Der Befund mag an sich interessant sein, für die Frage der Übertragung kann er aber nicht herangezogen werden, und es erscheint überflüssig, diesen Befund immer wieder anzuführen und daraus etwa Folgerungen zu ziehen (Bab).

Viel bedeutsamer ist die Frage, ob im zeugungsfähigen Sperma Spirochäten vorkommen. Wir brauchen uns hier die Spirochäten nicht in den Spermazellen zu denken, sondern diesen nur beigemischt (extracellulär). Die Anhänger der maternen placentaren Übertragungstheorie leugneten früher direkt diese Möglichkeit (insbesondere Matzenauer). Von verschiedenen Forschern aber sind Versuche angestellt, Sperma von Syphilitikern auf Affen zu übertragen (Neißer in 7 Versuchen mit negativem Resultat, ebenso Hoffmann in 3 Versuchen). Auch konnten im Sperma Spirochäten bisher nicht gefunden werden (Thibierge, Ravaut et le Sourd, Bab, Radaeli, Neißer und Scholtz, letztere im Dunkelfeld). Dagegen ist es Finger und Landsteiner gelungen, 2 mal ein positives Impfresultat bei Affen zu erzielen. Das Sperma wurde in beiden Fällen gewonnen durch Expression der Samenbläschen und der Prostata vom Mastdarm aus (einmal von einem florid syphilitischen Mann, im 2. Fall von einem Mann, der an einer doppelseitigen Orchitis bei einer 3 Jahre alten Syphilis litt.) Im letzteren Falle waren im Sekret keine Spermatozoen vorhanden. Diese Fälle beweisen, daß dem Sperma bzw. dem Sekret der Prostata und der Samenbläschen Spirochäten beigemengt sein können. Klinische Fälle, die für eine Infektion von Frauen durch Sperma allein sprechen, haben Jesionek und Pini veröffentlicht, doch kann hier nur die Möglichkeit zugegeben werden, da kleine Exoriationen am Penis des kohabitierenden Mannes kaum ausgeschlossen werden dürften (Neißer). Beweisender ist ein von Rochond mitgeteilter Fall, den Neißer anführt. Hier war das Sperma, um die Frau nicht durch eventuelle Schwängerung zu infizieren, auf die Bauchdecken deponiert worden, und da diese eine Erosion trugen, entstand an der betreffenden Stelle ein syphilitischer Primäraffekt mit nachfolgender allgemeiner Syphilis. Auch die Tatsache kann für eine Infektiosität der Sperma angeführt werden

(Neißer), „wie oft Frauen infiziert werden von Männern (auch Ärzten), die mit der größten Aufmerksamkeit auf sich achten, und jede, auch die kleinste Erosion kontrollieren". Der Beweis aber, daß dem Sperma infektionsfähige Spirochäten beigemischt sein können, ist außer durch die Beobachtung von Finger und Landsteiner durch Uhlenhut und Mulzer geliefert. Sie vermochten durch Verimpfung anscheinend spirochätenfreien Spermas eines florid syphilitischen Mannes bei Kaninchen, die damit in die Hoden geimpft wurden, typische spirochätenhaltige Syphilome in diesen Organen zu erzeugen. Damit scheint uns in wissenschaftlich exakter Weise der Beweis geliefert, daß das Sperma des syphilitischen Mannes infektiös sein kann. Wie man sich die Infektiosität des Spermas zu denken hat, ist nicht sofort zu beantworten, am wahrscheinlichsten scheint mir (mit Neißer), daß die Keime mit dem Sperma bzw. mit dem Sekret der Prostata und der Samenbläschen gleichsam transportiert werden.

Die Tatsache, daß das Sperma als infektiös anzusehen ist, ist deshalb besonders interessant, da die Nichtinfektiosität des Spermas für Matzenauer eine der wichtigsten „Tatsachen" war, um eine Übertragung der Syphilis ex patre als unwahrscheinlich, ja als unmöglich hinzustellen. Aus dieser Tatsache könnten also die Vertreter der paternen Übertragungstheorie eine weitere Stütze für ihre Theorie herleiten und haben dies in der Tat auch getan. Mir scheint es allerdings richtiger, nur so weit zu gehen, daß diese Tatsache zunächst weder zugunsten der einen noch der anderen Theorie verwertet werden kann, daß aber mit der Tatsache der Infektiosität des Spermas gerechnet werden muß.

Schließlich ist hier noch der Befund von Buschke zu erwähnen, der in den Lymphdrüsen einer anscheinend gesunden Frau („Collesmutter") Spirochäten nachweisen konnte. Aus diesem einen Befund ist zunächst nur zu schließen, daß diese Mutter latent syphilitisch war, eine Verallgemeinerung dieses Befundes für alle „Collesmütter" ist aber zunächst nicht statthaft.

II. Die Wassermannsche Reaktion und das Problem der Übertragung der angeborenen Syphilis.

Sehr wesentlich trug auch die W. R. zum Verständnis des Problems bei. Auf die Theorie der Reaktion kann hier nicht eingegangen werden. So wenig die Reaktion spezifisch für die Syphilis ist, so sehr ist doch zum mindesten der Schluß berechtigt, daß ein positiver Ausfall der Reaktion (Hemmung der Hämolyse) der Ausdruck einer einmal erfolgten Infektion und noch bestehenden Syphilis ist. Der komplementbindende Antikörper ist aber kein Immunkörper sensu strictori, und daher darf bei seiner Anwesenheit nicht auf eine Immunität des Individuums geschlossen werden. Diese Tatsache hervorzuheben ist deshalb wichtig, weil noch in allerletzter Zeit von Hochsinger behauptet worden ist (Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 5. S. 104), daß die Anwesenheit des komplement-

bindenden Körpers sehr wohl einen Schluß auf die Immunität dieser Mütter zulasse.

Bei kongenital syphilitischen Kindern wird die W. R. nun in einem sehr hohen Prozentsatz (fast 100 Proz.) positiv gefunden, vorausgesetzt, daß die Kinder deutliche syphilitische Symptome tragen (Bauer, Halberstädter, Müller und Reiche, Boas und Thomsen, Knöpfelmacher und Lehndorff, Rietschel, Bergmann u. a.). Einzelne Versager sind auch hier beobachtet worden (Halberstädter 2 Fälle, Knöpfelmacher und Lehndorff 2 Fälle). Der Schluß aber ist zulässig, daß sich die Syphilis des Neugeborenen in bezug auf die W. R. nicht nur ebenso verhält, wie die Syphilis der Erwachsenen, sondern in einem noch höheren Prozentsatz der Fälle einen positiven Ausschlag gibt.

Über Blutuntersuchungen der Mütter bei Syphilis des Kindes liegen eine große Anzahl Arbeiten vor. Daß diese Untersuchungen sich ganz besonders auf die symptomlosen Mütter luetischer Kinder erstreckten, liegt auf der Hand (Knöpfelmacher und Lehndorff, Opitz, Bauer, Boas und Thomsen, Ledermann, Engelmann, Rietschel, Frankl, Bab, Baisch und Weber, Mühsam, Friedländer u. a.). Knöpfelmacher und Lehndorff haben in einer ersten Veröffentlichung über 32 „Collesmütter" berichtet, bei denen sich also weder klinisch noch anamnestisch eine Syphilis nachweisen ließ, und die auch nicht antiluetisch behandelt waren. In 56,2 Proz. der Fälle bestand hier eine + W. R. Von 13 Frauen, die eine frühere Syphilis zugaben, hatten 61,5 Proz. eine + W. R. In einer zweiten Arbeit berichteten sie über 91 Collesmütter*); hier fiel 54 mal die Reaktion positiv aus (5 Fälle zeigten eine Spur Hemmung, die Verf. rechneten aber diese Fälle zu den negativen). Die Reaktion war also in 59,3 Proz. (ev. unter Hinzurechnung dieser Fälle in 68 Proz.) positiv. Bei 25 sicher luetischen Müttern war die W. R. in 72 Proz. positiv. Je näher nun die Reaktion nach der Geburt des Kindes gemacht wurde, um so mehr nahm die Zahl der positiven Fälle bei beiden Kategorien zu. Von 12 Frauen, die vor kurzem ein luetisches Kind geboren hatten, gaben 11 positive Reaktion, also 91 Proz.; lag dagegen die Geburt des Kindes weiter zurück, so wurde die W. R. weniger häufig positiv.

Schon aus dieser Arbeit ist ersichtlich, daß die Mütter bei der Geburt ihres syphilitischen Kindes in einem außerordentlich hohen Prozentsatz eine + W. R. geben. Wir finden ein ähnlich hohes Zahlenverhältnis nur bei der sekundären Lues der Erwachsenen wieder. Dies ist um so auffälliger, als die meisten dieser positiv reagierenden Mütter dabei vollkommen symptomlos sind. Alle anderen Autoren sind prinzipiell zu den gleichen Ergebnissen gekommen, wie Knöpfelmacher und Lehndorff, meist nur fanden sie den Prozentsatz der positiv reagierenden noch höher als die ersten Autoren. So konnten Baisch und Weber in 88 Proz. eine + W. R. bei den Collesmüttern feststellen, und während Verf. anfangs bei den ersten 20 Müttern stets eine + W. R. fand, hat er später

*) Die „Collesmütter" bei Knöpfelmacher und Lehndorff betrafen Mütter, deren syphilitische Kinder zum Teil schon mehrere Jahre (ja bis 13, 14 Jahre) alt waren.

auch Ausnahmen beobachten können. Wir haben jetzt etwas über 90 Mütter untersuchen können, die keine Symptome einer Syphilis bei syphilitischem Kinde darboten, und haben in über 90 Proz. der Fälle eine + W. R. gefunden. So bleibt bei allen Untersuchern ein geringer Prozentsatz von Müttern übrig, wo das Serum negativ reagiert.

Nach dem Vorhergesagten müssen wir annehmen, daß eine + W. R. sicher eine stattgehabte Syphilisinfektion anzeigt, wir müssen also alle die Mütter, die die Reaktion geben, als syphilitisch ansehen.

Es könnte nur noch die Frage aufgeworfen werden, ob es möglich wäre, daß der komplementbindende Körper vom Foetus selbst gebildet werden und durch die Placenta auf die Mutter übergehen könnte. Gegen eine solche Annahme, die an und für sich möglich, wenn auch gerade nicht allzu wahrscheinlich ist, sprechen aber gewichtige Gründe (s. auch Pfaundler), denn bei passiver Übertragung der Antistoffe müßten diese in kurzer Zeit aus dem Blute der Mutter verschwinden. Allerdings geht mit der Zeit nach der Geburt der Prozentsatz der positiv reagierenden Mütter zurück, doch müssen erst Jahre nach der Geburt des syphilitischen Kindes vergehen, ehe bei der Mutter die W. R. negativ wird. Daß nach Wochen oder einigen Monaten die W. R. häufig aus dem Blut der Mutter verschwände, dafür liegt in der Literatur kein Anhaltspunkt vor. Allerdings berichtet Bar (Bull. de l'acad. de méd. 1912, S. 247, ref. Zeitschr. f. Kinderheilk. [Referatenteil 3, S. 236]) über Beobachtungen, nach denen die W. R. bei Müttern syphilitischer Kinder schwach positiv ausfiel, während die Kinder eine sehr stark + R. zeigten. Ferner nahm der Grad der Reaktion nach der Geburt bei den Müttern oft stark ab. Bar folgert selbst daraus, daß entweder ein passiver Übergang der Stoffe vom Kind auf die Mutter stattfindet, oder daß die Mutter nach der Ausstoßung der Frucht in ein latentes Stadium der Syphilis kommt. Beide Erklärungen befriedigen nicht vollständig. Zunächst müssen Nachuntersuchungen abgewartet werden, und dies um so mehr, als andere Autoren diese Befunde nicht konstatiert haben.

Sodann wird häufig eine positive Reaktion der vollkommen symptomfreien Mutter gefunden und negative Reaktion des Kindes (Bauer, Wechselmann, Bruck, Rietschel). Diese Tatsachen beweisen, daß die uns ihrer Natur nach unbekannten Antistoffe bei der Lues nicht von der Mutter auf das Kind übertragen werden, falls die Placentarscheidewand intakt bleibt. Damit ist aber wahrscheinlich, daß auch ein umgekehrter Übergang nicht statthaben kann. Damit wird auch der Gedanke Pfaundlers unwahrscheinlich, der in der Diskussion zu dem Vortrag zu Baisch darauf hinwies, daß für manche Fälle vielleicht eine aktive Immunisierung der Mutter durch Antigene zustande komme, die, aus fötalen Spirochäten stammend, kein lebens- und vermehrungsfähiges Virus mehr darstellten. Es ist nicht einzusehen, daß Antigene die Placentarscheidewand passieren sollten, wo es der komplementbindende Antikörper nicht tut. Sodann ist dies ein rein theoretischer Einwurf, der mit allen anderen Schwierigkeiten der Infektion ex patre zu rechnen hat und für den kein Analogon in der Literatur existiert. Endlich kommt hinzu, daß

das sog. Profetasche Gesetz (s. o.) keine Gültigkeit hat. Kinder sicher syphilitischer Mütter sind entweder wirklich gesund oder syphilitisch, nicht aber immun. Es sind in der Literatur viele Fälle, wo die Mutter ihr gesund geborenes Kind bald nach der Geburt mit Syphilis infiziert hat.

Ein weiterer Einwand ist endlich der, daß Fälle bekannt geworden sind (Halberstädter, Müller und Reiche, Rietschel, Wechselmann), bei denen das kongenital luetische Kind nach der Geburt negative Reaktion zeigte, und erst als die Syphilis manifest wurde, erschien auch eine + W. R. Die Mutter hatte dagegen schon bei der Geburt eine + W. R.

Aus alledem müssen wir schließen, daß die Mütter, die eine + W. R. bieten, latent syphilitisch sind, gleichviel ob sie Symptome haben oder nicht, gleichviel ob sie behandelt sind oder nicht.

Sodann ist eine interessante Erscheinung der kongenitalen Syphilis durch die W. R. völlig verständlich geworden (Rietschel).

Es ist eines der klinisch interessantesten und besonders dem Kinderarzt immer wieder auffallenden Phänomene bei der angeborenen Syphilis der Säuglinge, daß ein relativ großer Teil der Kinder scheinbar ganz gesund zur Welt kommt. Und es ist weiter durch viele Beobachtungen sichergestellt, daß es absolut unmöglich ist, bei jenen anscheinend gesunden Kindern, die etwa in der 6. Woche ihres Lebens (öfter früher, öfter später) an einer Syphilis erkranken, die sie zweifellos kongenital erworben haben, irgendwie die Syphilis vor dem Ausbruch sicherer Symptome zu diagnostizieren, sie scheinen wirklich absolut gesund. Man hat diesem Symptom meist in der Literatur nicht die nötige Beachtung geschenkt.

Es ist weiter klinisch eine bekannte Tatsache, daß Kinder die mit manifesten Lueserscheinungen geboren werden, vorwiegend Erkrankungen der Viscera aufweisen, während bei den anscheinend syphilisfrei geborenen Früchten nach einer gewissen „Latenzzeit" vorwiegend Erkrankungen der Haut und Schleimhäute vorkommen. Wenn auch manche Kinder schon nach wenigen Tagen ihre ersten Syphilissymptome bekommen, so steigt doch der Prozentsatz besonders für die 4. bis 6. oder 7., 8. Woche an*).

Es ist natürlich völlig logisch, einen besonderen Grund anzunehmen, daß die Kinder erst nach einer gewissen Latenzzeit an Syphilis erkranken, und zwar klinisch oft unter einer von der fötalen Lues verschiedenen Form. Dieses wochenlange Freibleiben wird nun aber besonders bei Kindern (wenn natürlich auch nicht ausschließlich) von Müttern beobachtet, die klinisch frei von Syphilis sind, für die man also einen paternen Übertragungsmodus annehmen zu müssen glaubte. Es müßte also nach der Meinung jener gefordert werden, daß der Infekt entweder bei der Konzeption oder sehr bald nach der Konzeption stattgefunden hat, und das Kind, trotzdem es infiziert war, sich 9 Monate gesund erhielt und erst nach der Geburt klinisch die Syphilis zum Ausbruch käme, während wir vorher ausgeführt haben, daß bei einer postkonzeptionellen Syphilis der Mutter das Kind sogar noch abortiert oder als syphilitische Frühgeburt geboren werden kann. Dazu kommt nun noch die weitere Tatsache, daß diese symptomlos geborenen Kinder bei der Geburt oder auch kurz nach der Geburt eine negative W. R. zeigen, die positiv wird, wenn das Kind Erscheinungen in der 4. oder 6. Woche bekommt.

*) Es könnte dagegen sprechen, daß ein so erfahrener Kliniker, wie Hochsinger über die Coryza syphilitica angibt, daß von 65 Fällen, wo sich der Zeitpunkt des Auftretens der Coryza verwerten ließ, 38mal dieselbe angeboren war. Der beginnende Schnupfen, so wichtig er ist, scheint mir aber beim Neugeborenen für die Lues sehr vorsichtig zu verwerten zu sein. Selbst ganz gesunde Neugeborene (und Frühgeborene noch häufiger) schniefen öfter durch die Nase, ohne das irgendwie der Verdacht einer Syphilis besteht oder sich später eine Syphilis entwickelt. Auch Finkelstein weist in seinem Lehrbuch darauf hin.

Ich habe daraus den Schluß gezogen, daß dieses eigenartige Freibleiben der Kinder die Inkubationszeit der Infektion darstellt, und daß die Kinder erst kurz vor der Geburt (sei es ein oder mehrere Tage) oder ganz besonders oft während der eigentlichen Geburt infiziert werden*). Daß in der Tat während der Austreibungsperiode sehr leicht Stoffe, ja lebende Bacillen auf das Kind übergehen, ist einwandfrei sichergestellt. E. Kehrer hat die hier bezüglichen Tatsachen in einer erschöpfenden Arbeit zusammengestellt. So ist der Übergang für folgende corpusculäre Substanzen von Mutter auf das Kind sichergestellt: Zinnoberkörnchen, Ultramarinblau, chinesische Tusche. Aber fest steht heute auch, daß dieser Übergang nur von der Mutter zur Frucht stattfinden kann, wenn die Placenta teilweise abgelöst ist oder die Zotten durch zu starken Druck verletzt wurden. Dies wird aber besonders häufig in der Austreibungsperiode geschehen, wo die Placenta einreißt und die in der Decidua sich befindlichen Zotten zerreißen, so daß dann mütterliches und fötales Blut kommunizieren. Daß auch Bakterien auf diese Weise auf das Kind im Uterus noch übertragen werden können, dafür gibt die Tuberkulose ein sicheres Beispiel. Ein großer Teil der kongenitalen Tuberkulosen ist auf diese Art entstanden (Rietschels Infektion intra partum), und häufig sind in dem neugeborenen Kinde, das keine anatomische Tuberkulose bot, sichere Tuberkelbacillen nachgewiesen (Schmorl, Aschoff, Lit. s. Rietschel). Wir können diesen Modus bei der Syphilis um so viel mehr annehmen, als einmal die Syphilisspirochäte wohl viel leichter die Scheidewand infolge ihrer Beweglichkeit durchbrechen kann, und sodann wird besonders leicht das syphilitisch veränderte Gewebe der Placenta einreißen, und dadurch werden Bacillen in die fötale Blutbahn verschleppt. Mohn hat direkt im Gefäßlumen der Zottengefäße Spirochäten gesehen. Dadurch wird uns auch der verschiedene Verlauf der kindlichen Syphilis verständlicher, weil es auf den Infektionstermin ankommt, ob er längere oder kürzere Zeit vor der Geburt oder während der Geburt stattgefunden hat**).

Diese Hypothese würde alle klinischen Befunde, speziell die verschiedenen Ergebnisse der W. R. erklären. Sie würde auf die einfachste Weise das verschiedene Verhalten dieser Reaktion und das nachträgliche Ergebnis beim Kinde dartun. Diese Hypothese ist aber nur möglich bei Annahme einer rein placentaren Infektion. Daß die Kinder so oft erst so spät infiziert würden, hätte dann einfach darin seinen Grund, daß die Syphilis der Mutter eine leichte (bzw. latente) ist, wo es erst spät zu einer Placentarssyphilis kommt und damit die Chance.

*) Einen ähnlichen Gedankengang hat wohl auch R. Clement Lucas (Brit. Med. Journ. 1, I. 1908. S. 250, 597, 716) gehabt, wenn er sagt: „The separation of the placenta is the first stage and corresponds to the chancre of acquired syphilis."

**) Daß auch viele Kinder einige Tage oder 8 Tage nach der Geburt an einer Syphilis erkranken, könnte man sich so erklären, daß, je näher es zur Geburt kommt, um so eher Contractionen des Uterus auftreten, d. h. um so leichter wird es den Spirochäten gemacht, auf das Kind placentar überzugehen.

daß das Kind der Infektion noch entgeht, sich vergrößert. Sie erklärt auch ungezwungen die Fälle, wo es zu einer alternierenden Übertragung kommt (d. h. erst gesundes Kind, dann syphilitisches Kind, dann wieder gesundes Kind) oder wo von Zwillingen der eine syphilitisch, der andere gesund geboren wird. Es kommt hier ganz auf die vielen Zufälligkeiten an, ob placentar selbst unter den für das Kind ungünstigen Bedingungen der Geburt noch ein Übergang von Spirochäten stattfindet.

Gräfenberg hat, von gleichen Gesichtspunkten ausgehend, daß die Syphilis der neugeborenen Kinder jenen doppelten Typus hat, die Hypothese aufgestellt, daß diese anscheinend gesund geborenen Kinder, bei denen die Coryza oft das erste manifeste Symptom darstellt, sich bei der Geburt an der Mutter infizierten; er hält die Coryza direkt für den Primäraffekt. Daß Infektionen während der Geburt vorkommen mit sichtbaren Primäraffekten beim Kinde, ist oft beschrieben worden (sog. Ausnahmen vom Profetaschen Gesetz). (Hunter hat seinerzeit die ganze angeborene Syphilis nur auf diese bei der Geburt stattfindenden Infektionen zurückführen wollen.) Die Gräfenbergsche Erklärung wird aber den klinischen Tatsachen nicht gerecht. Ganz abgesehen davon, daß es im höchsten Maße auffallend wäre, daß dieser Primäraffekt so ganz besonders häufig nur als Schnupfen erschiene und nicht am Kopf und an den Wangen aufträte usw., handelt es sich gerade bei diesen Fällen sehr oft um sog. „Collesmütter", die klinisch gar keine Syphilissymptome darbieten. Gerade also diese Mütter, die sonst klinisch als Beweis für eine Übertragung ex patre herangezogen werden, müßten nach der Auffassung Gräfenbergs selbst syphilitisch sein. Nimmt er das aber an, dann ist nicht recht einzusehen, warum er die latente Syphilis nicht auch für die andern Frauen zugestehen will.

Die Hypothese Gräfenbergs ist, soviel ich weiß, auch von allen Autoren, die sich darüber geäußert haben, abgelehnt worden (Neißer, Bab), aber der Gedanke, einen Unterschied im Infektionsmodus bei diesen Kindern zu machen, war durchaus richtig, nur scheint mir die Frage durch die oben gegebene Erklärung weit einfacher und besser gelöst worden zu sein.

Immerhin haben die Befunde der W. R. bei Mutter und Kind noch manche Schwierigkeiten in der Deutung gebracht.

Am klarsten liegen die Verhältnisse da, wo bei Mutter und Kind eine + W. R. vorhanden ist und das Kind auch manifeste Symptome der Syphilis trägt. Daß hier die syphilitischen Symptome bei der Mutter trotz Erkrankung derselben fehlen können, hat nichts Auffallendes an sich.

Schwieriger sind schon die Fälle zu deuten, wo negative Reaktion des Kindes vorliegt bei positiver der Mutter. Entweder sind diese Kinder gesund und bleiben es auch, sie sind dann ebenso empfänglich gegen eine Syphilisinfektion (Ungültigkeit des Profetaschen Gesetzes), oder aber sie befinden sich im Inkubationsstadium der Infektion, wie vorhin auseinandergesetzt (Rietschel), und bekommen dann später syphilitische Symptome; in ganz seltenen Fällen mag auch eine — W. R. bei einem wirklich kongenital syphilitischen Kinde vorkommen.

Noch mehr Schwierigkeiten bereiten aber die Fälle, wo die W. R. der Mutter negativ ist, die des Kindes aber positiv. Es sind das natürlich die Fälle, die von den Vertretern der paternen Vererbungslehre immer wieder herangezogen werden, indes

wohl mit Unrecht, da eine —W. R. bei der Syphilis des Erwachsenen niemals eine solche ausschlaggebende Bedeutung haben darf, daß man daraufhin die Diagnose der Syphilis ganz fallen läßt und zugleich eine ganz neue Übertragungstheorie annimmt.

Dagegen haben Thomsen und Boas und auch Verf. (in einem nicht publizierten Falle) Kinder gesehen, wo bei der Geburt eine + W. R. vorhanden war, das Kind aber frei von Symptomen der Syphilis blieb. Hier sind zwei Möglichkeiten verantwortlich zu machen.

1. Kann es sich um eine wirkliche Syphilis des Kindes handeln, die aber latent geblieben ist. Dafür sprechen in der Tat manche Beobachtungen (s. bes. Bergmann). Ich erinnere auch daran, daß in Luetikerfamilien öfter Kinder eine + W. R. darbieten, die angeblich niemals Symptome von Syphilis gehabt hatten (Linser). Diese Frage bedarf aber noch weiterer Untersuchung, da die Form der erst spät auftretenden Syphilis congenita tarda noch strittig ist.

2. Wäre es möglich, daß es sich um eine passive Übertragung dieser Stoffe von der Mutter auf das Kind handelte. Ich habe Grund, bei meinem Fall diese Möglichkeit für sehr wahrscheinlich zu halten.

Eine sichere (aber behandelte) Luetica bringt ein anscheinend gesundes Kind zur Welt. Am 2. Tag nach der Geburt wird bei Mutter und Kind die W. R. gemacht, die in beiden Seren positiv ausfällt. Das Kind entwickelt sich sehr gut und bleibt völlig gesund. Im Alter von 3½ Monaten sehe ich das Kind wieder, jetzt W. R. —, Kind dabei vollkommen gesund und unverdächtig.

Ich deute den Fall folgendermaßen: Während der Geburt tritt bei der Ablösung der Placenta ein Teil des mütterlichen Blutes mit in die Nabelschnurvenen, und das Kind erhält somit zum Teil Blut der Mutter und damit auch den komplementbindenden Körper (s. o.). Eine echte Infektion hatte dagegen nicht stattgefunden. Dieser Körper wird aber, da er passiv übertragen, nach einiger Zeit ausgeschieden, und das Kind bleibt sonst gesund, da es mit Spirochäten nicht infiziert ist. Man muß immer bedenken, daß alle W.R., die mit Nabelschnurblut der Neugeborenen gemacht sind, nicht ganz einwandfrei sind. Das Nabelschnurblut ist natürlich theoretisch rein fötales Blut; während der Geburt aber ist ihm öfter auch mütterliches Blut beigemischt, besonders nach der Geburt, wo die Abnabelung erfolgt und die Placenta sich ablöst. Vielleicht läßt dieser Hinweis manche divergenten Angaben in der Literatur besser verstehen (z. B. Boas und Thomsen).

Fassen wir daher noch einmal die Tatsachen zusammen, die die neueren Entdeckungen für das vorliegende Problem gebracht haben, so können wir sagen:

1. Die histologischen Befunde in der Nachgeburt bei syphilitischen Föten können uns keine Antwort darauf geben.

2. Die Spirochätenbefunde haben mit Sicherheit ergeben, daß wohl fast alle Mütter, die syphilitische Föten und Kinder zur Welt bringen, selbst Spirochätenträger sind.

3. Dem Sperma bzw. dem Sekret der Prostata und Samenbläschen können Spirochäten beigemischt sein. Diese Sekrete sind demnach als infektiös anzusehen.

4. Die W. R. bei Mutter und Kind ergibt, daß etwa 90 Proz. der Mütter, die luetische Föten und Kinder zur Welt bringen, kurz nach der Geburt eine Hemmung der Hämolyse zeigen, gleichviel, ob die Mütter syphilitische Symptome tragen oder nicht. Die hohe Zahl von 90 Proz. stimmt durchaus mit denselben Zahlen überein, die wir bei sekundären Syphilitikern gewöhnlich sehen. Außerdem ist sichergestellt, daß auch jene Mütter, die eine

— W. R. gaben, im maternen Anteil der Placenta Spirochäten aufweisen können. Die W. R. gibt also eine Bestätigung der Anschauung, daß die Mütter syphilitischer Kinder selbst syphilitisch sind.

Es ist wahrscheinlich, daß

5. Die Infektion des Kindes längere oder kürzere Zeit vor der Geburt und sehr oft gerade während der Austreibungsperiode stattfindet. Die letzteren Kinder machen postnatal eine gewisse Latenzzeit durch.

So scheinen tatsächlich die Ergebnisse nur für den placentaren Übertragungsmodus zu sprechen. Welche Tatsachen können nun jetzt noch für eine paterne Übertragung der kongenitalen Syphilis oder besser gesagt für die Möglichkeit einer paternen Übertragung angeführt werden? Es sind m. E. folgende:

1. Das Sperma des Mannes ist als infektiös zu betrachten.
2. Die Spirochäten sind stets im syphilitischen Foetus und besonders im fötalen Teil der Placenta reichlicher zu finden als im maternen Teil (Gräfenberg u. a.).
3. Wenn auch zugegeben werden muß, daß ein sehr großer Teil der sog. Collesmütter latent syphilitisch ist, so bleibt doch andererseits eine Reihe Fälle übrig, wo der zwingende Beweis nicht geliefert werden kann. Für diese Möglichkeit spricht aber außerdem die Tatsache, daß einzelne „sichere" Ausnahmen des Collesschen Gesetzes von ausgezeichneten Klinikern beschrieben worden sind.
4. Endlich kommt hinzu, daß eine Behandlung des Mannes oft zu gesunden Kindern, und eine neue Heirat ebenfalls zu gesunden Kindern führt (Neißer 1911).

Mir scheint der Angelpunkt für dieses Problem zunächst die Tatsache zu sein, daß fast sämtliche Mütter, die syphilitische Kinder geboren haben, selbst syphilitisch sind. Nur für wenige Fälle mag, wie gesagt, ein zwingender Beweis nicht zu führen sein (— W. R. und negativer Spirochätenbefund bei Mutter, sichere Syphilis des Kindes). Daß diese negativen Feststellungen nichts gegen den placentaren Modus beweisen, ist oben schon angeführt worden, aber sie geben den Vertretern der paternen Übertragungslehre einen scheinbaren Rückhalt. Nach den Untersuchungen der Münchener Schule ist eigentlich nur ein einziger Einwand stichhaltig, das sind die berühmten Ausnahmen des Collesschen Gesetzes*), auf die sich auch Neißer beruft.

Doch auch hierfür gibt es eine einfache Erklärung. Sind die Fälle nicht am besten und einfachsten als echte Superinfektionen bei bestehender Syphilis zu deuten? Der Begriff der Superinfektion ist heute ein absolut gesicherter in der Syphilispathologie. Dabei verstehen

*) Unter „Ausnahmen vom Collesschen Gesetz" sind nach heutiger Anschauung nur jene Mütter zu verstehen, die bei sicher syphilitischer Frucht völlig frei von Syphilis befunden werden (anamnestisch und klinisch), die auch einen negativen Wassermann darbieten müßten, und die schließlich, sei es vom Kinde, sei es von anderer Seite (Ehemann usw.), infiziert werden und mit einem typischen Primäraffekt erkranken.

wir unter Superinfektion einen neuen Infekt mit Spirochäten bei noch vorhandener Syphilis des neu Infizierten. Lipschütz hat sogar 2 Superinfektionen beobachtet, wo eine Roseola noch bestand und der erste Primäraffekt abgeheilt war, und er hat daraufhin die Forderung aufgestellt, daß nur die Fälle als echte Superinfektion anzusehen seien, wo bei Sekundärerscheinungen ein neuer Primäraffekt mit Spirochäten sich bildet. Es mag richtig sein, daß nur diese Fälle mit Exaktheit eine Superinfektion beweisen, aber ebenso zeigen die Fälle von Stern, Hochsinger und vielen anderen, daß eine Neuinfektion mit Syphilis vorkommen kann bei Trägern, die noch deutliche Zeichen einer früheren oder älteren Syphilis an sich tragen. Mit solchen Fällen ist die Tatsache der Superinfektion bei Syphilis sicher bewiesen, und wenn eine solche Superinfektion sogar im sekundären Stadium vorkommt, so wird es auch nicht wundernehmen, daß sie auch im späten Stadium in Erscheinung tritt. Sie kann also auch bei „scheinbar gesunden Collesmüttern" auftreten. Nur ist dann klinisch nicht mehr der sichere Beweis zu liefern, ob die betr. Person auch luetisch ist, falls sie keine Zeichen trägt. Wenn daher diese latent luetischen Mütter einen neuen Primäraffekt bekommen, so imponiert natürlich diese Infektion klinisch als erste Infektion, ist aber tatsächlich eine Superinfektion. Der Begriff der Superinfektion ist uns bei vielen Infektionskrankheiten (Tuberkulose, Vaccine usw.) geläufig, und auch die Syphilis, scheint es, macht hier keine Ausnahme. Wir glauben so die sogenannten Ausnahmefälle vom Collesschen Gesetz am einfachsten zu erklären, und damit entfällt auch die Forderung, daß die Syphilis bei einer „Collesmutter" genau so verlaufen müsse wie eine erste Infektion. Wir wissen, daß der zweite Infekt, also die Superinfektion, durchaus nicht identisch zu verlaufen braucht mit dem Bild des ersten Infektes. Superinfekte bei anderen Infektionskrankheiten (v. Pirquet) verlaufen viel abgekürzter und schneller und nehmen dabei entweder einen viel leichteren, bisweilen auch einen stürmischeren Verlauf. Genau ist dies auch bei der Syphilis am Menschen beschrieben worden, indem die einen bei der Superinfektion einen milderen Verlauf konstatierten (Diday, Bäumler), andere gerade das Gegenteil behaupteten (Hutchinson, Taylor, Mraček u. a.). Ohne aber auf die einzelnen Fälle näher einzugehen, scheint mir dieser Erklärungsversuch unsern heutigen Anschauungen am meisten gerecht zu werden und ist, wie ich glaube, geeignet, jeden zu befriedigen.

Die anderen Punkte dürften einer Kritik nicht ernstlich Widerstand halten.

Ad 1. Wir werden sehen, daß die Infektiosität des Spermas nicht etwa gegen einen placentaren Modus spricht, sondern im Gegenteil eine sichere Stütze für diesen Modus abgibt.

Ad 2. Daß der Foetus den besseren Nährboden darstelle, ist von vornherein sehr wahrscheinlich. So wird es nicht wundernehmen, wenn auch die Placenta foetalis mehr Spirochäten beherbergt wie der mütterliche Anteil. Worauf dieser bessere Nährboden beruht, mag unerörtert

bleiben. Da die beiden (Mutter und Kind) zwei getrennte Organismen sind, so liegt es nahe, an das junge neugebildete Gewebe zu denken und an die gering ausgebildete Fähigkeit des Foetus, Gegenstoffe gegen Infektionen zu bilden*). Dabei muß noch erwähnt werden, daß die blutreiche Placenta an sich überhaupt kein guter Nährboden für die Spirochäten ist (Bab u. a.).

Die Spirochäten- und Leukocytenbefunde in der Nabelschnur sind einmal widersprechend (Gräfenberg, Thomsen), zum andern sind sie nicht so, daß sie für die Vererbungstheorie überhaupt herangezogen werden können. So bleiben nur noch die letzten Punkte übrig.

Nun ist schon von Matzenauer u. a. ausgesprochen worden, daß die Frage, ob eine paterne Übertragung stattfinden kann, eigentlich nur für das erste Kind aufgeworfen werden könne. Hat die Mutter ein syphilitisches Kind geboren, so ist sie syphilitisch, und damit erübrigt sich auch die Frage, daß die Behandlung des Mannes gesunde Kinder zu erzeugen imstande ist. Diesen klinischen Beobachtungen werden stets klinische Beobachtungen entgegengestellt werden, die für den andern Modus sprechen, und wir haben das eine sicher bei der Beurteilung dieser Frage gelernt, daß eine Entscheidung dieses Problems auf klinische Beobachtungen hin bei dieser proteusartigen Erkrankung unmöglich ist.

So sprechen also alle Tatsachen nur dafür, daß bei der Übertragung der S. die gleichen Gesetze walten wie bei der kongenitalen Übertragung aller Infektionskrankheiten. Daß für einzelne Fälle der exakte Nachweis dieser placentaren Übertragung nicht gegeben werden kann, muß zugegeben werden; doch darf man um solcher weniger Fälle willen nicht eine neue Hypothese aufstellen, für die es kein Analogon in der Säugetierpathologie gibt. Endlich ist sichergestellt, daß solche für den placentaren Übertragungsmodus nicht beweisbaren Fälle genau den gleichen klinischen Befund haben können, wie solche, wo die Syphilis der Mutter feststeht.

Für viele Forscher mag damit die ganze Frage geklärt sein und jede weitere Arbeit, wenn natürlich auch nicht nutzlos, so doch nicht so wichtig sein. Sie begnügen sich einfach mit der Konstatierung einer latenten Lues der Frau, wie wir sie ja ganz gewiß auch beim Mann sehen, und meinen, daß nur der Primäraffekt übersehen sei, und die Art der Syphilis bei jenen Frauen keine andere wäre (Matzenauer, Baisch). Eine solche Erklärung wird aber den klinischen Tatsachen nicht gerecht. Wir fragen (mit Neißer): Wie ist denn aber dies eigentümliche klinische Verhalten dieser latent syphilitischen Mütter zu erklären?

---

*) Damit entfällt auch der Annahme Baumgartens die Berechtigung, daß die Spirochäten (oder Tuberkelbacillen im neugeborenen Kinde oder im Foetus) so lange latent bleiben könnten. Er möchte die Latenz aus „dem energischen Bildungstriebe der fötalen und dem Wachstumstriebe der Zeit der ersten Lebensjahre“ erklären. Im Gegenteil sprechen alle klinischen Erfahrungen sowie die schon angeführten anatomischen Untersuchungen dafür, wie widerstandslos das neugeborene Kind gegen eine syphilitische (oder tuberkulöse) Infektion ist.

„Wie kommt die Syphilis zustande? Primär vom Manne? Oder durch choc en retour vom (a patre infizierten) Kinde? Und diese Frage werfe ich auf, wesentlich aus klinischen Gründen. Woher stammt, so frage ich, in solchen Fällen der ganz eigenartige Verlauf der Syphilis bei solchen Müttern? Wir sehen ja unzählige Frauen, bei denen wir von primärer Syphilis nichts wissen und bei denen weder die Anamnese noch die sorgsamste Untersuchung den Sitz der primären Erkrankung nachweisen lassen, aber wir finden bei ihnen ganz dieselben typischen sekundären Erscheinungen wie bei Frauen, deren primäre Affektion wir beobachten konnten. Aber nichts von diesen sekundären Erscheinungen sehen wir bei den in Frage stehenden Müttern. Im Gegenteil: sie erscheinen vollkommen gesund" (Neißer).

In dieser Frage liegt tatsächlich der Angelpunkt für das Problem. Ich möchte versuchen, auch hierfür eine Erklärung zu geben. Daß solch eine Erklärung zunächst immer hypothetisch ist, weiß ich, aber die Hypothese, die ich gebe, hat den Vorzug, experimentell bis zu einem gewissen Grade bearbeitet werden zu können*).

Ich möchte diese Hypothese folgendermaßen begründen:

Neißer hat in einer großen Reihe von Versuchen festgestellt, daß eine Impfung mit Syphilisgift an Tieren, speziell an Affen, am besten gelingt, wenn sie cutan erfolgt. Die subcutanen Infektionsversuche ergaben nun, daß es zwar möglich ist, auf subcutanem Wege Tiere zu infizieren, daß dies aber nur in seltenen Fällen gelingt; es kommen eigentlich nur 4 Fälle von gelungenen subcutanen Infektionen in Betracht (unter über 100 Versuchen), da hier eine positive Organverimpfung der vorher subcutan behandelten Tiere vorliegt. Neißer ist geneigt, die Infektion des Breis, mit dem geimpft wurde, dafür verantwortlich zu machen, da er meint, daß, wenn es gelang, die örtlichen entzündlichen Prozesse im subcutanen Bindegewebe zu verhüten, dann die subcutane Infektion gelang (Leukocytentätigkeit?). Bei einer großen Anzahl von Tieren mit subcutaner Viruszufuhr beobachtete Neißer nun weiter, daß eine auffallend starke Abmagerung und Kachexie nachfolgte, so daß der Gedanke an eine Intoxikation nahegelegt wurde. Ob die Syphilis-Infektion daher bei subcutaner Viruszufuhr doch nicht andere Wege gehen kann, ist nach diesen Erfahrungen Neißers zwar nicht bewiesen, aber immerhin möglich. Die intravenöse Infektion mit spirochätenhaltigem Material war von viel sichererem Erfolg begleitet, dagegen waren alle intraperitonealen Versuche ergebnislos. Weshalb die intraperitioneale Einverleibung von Spirochäten keinen Infektionserfolg hat, ist noch unklar. Auch Lymphdrüsenspaltung und Einreiben der auf diese Weise freigelegten Flächen mit Virusmaterial wurde von Neißer 2 mal vorgenommen, beide Male ohne Erfolg. Auch der Versuch der Einreibung von Spirochäten-

*) Ich habe vor, mit Herrn Prof. Conradi experimentelle Versuche zu machen.

material an der Innenfläche der Vena femoralis war negativ. Größere Bedeutung haben dagegen die direkten Impfungen des Hodens erlangt. Das Hodenparenchym scheint ein ganz besonders guter Nährboden für Luespirochäten zu sein, ob es einen besseren Nährboden darstellt wie die Cutis, vermag ich nicht zu entscheiden.

Nun haben wir bei der Frau folgende Infektionsmöglichkeiten. Entweder wird sie cutan infiziert, sei es an sichtbarer Stelle, wo der Primäraffekt deutlich ins Auge fällt, sei es an unsichtbarer, wo ein solcher Primäraffekt nicht sofort gesehen wird, aber wohl vorhanden sein kann (Scheidengewölbe, Portio). Gelangt die Spirochäte aber über die Portio in die Uterushöhle hinein, so sind hier die Infektionsbedingungen ganz andere, denn der Uterus ist ausgekleidet mit einem Flimmercylinderepithel, und wir haben durchaus kein Recht, zumal die Uterusschleimhaut reich an Drüsen ist, eine Infektion, die in einem solchen Gewebe stattfindet, mit der cutanen gleichzusetzen und klinisch denselben Krankheitsverlauf zu erwarten. Ich nehme an, daß der verschiedene klinische Verlauf bei jenen Frauen sich durch den eigenartigen Infektionsmodus im Uterus erklärt, und daß daher die Lues vielleicht eine andere und viel mildere Form von vornherein annimmt, als wenn es cutan zur Bildung eines Primäraffektes kommt und von da aus zu einer Generalisierung mit Spirochäten im Körper. Vielleicht sind die Verhältnisse für eine Vermehrung der Spirochäten in der Schleimhaut des Uterus viel schlechter, vielleicht werden auch die Spirochäten viel schneller in den Lymphdrüsen des Beckenbodens abgefangen, und so wird der Körper besser in den Stand gesetzt, frühzeitig Antistoffe zu bilden, d. h. die Infektion latent zu erhalten*). Ich stütze diese Vermutung auf die Erfahrungen, die Neißer gemacht hat, und die sehr wohl dafür sprechen, von welch ausschlaggebender Bedeutung das Gewebe ist, in dem die primäre Infektion stattfindet**).

Mir scheint eine solche Erklärung tatsächlich am meisten allen Tatsachen gerecht zu werden. So läßt sich zwanglos die latente Lues erklären, wie die Syphilis conceptionelle (précoce oder tardive). Diese Hypothese hat aber noch den Vorzug, daß sie, wie gesagt, experimentell beweisbar ist. Eine andere Frage ist aber, wie kommt diese Infektion im Uterus zustande? Dringt die Spirochäte primär in die intakte Uterusschleimhaut hinein, oder schafft erst die Reifung des Eis, und die damit verbundene Auflockerung der Schleimhaut den geeigneten Boden für eine Infektion? D. h. kommt also, mit anderen Worten, möglicherweise doch eine Infektion vom Foetus aus zustande? Ich

*) Bab hat wohl eine ähnliche Idee gehabt, doch hat er sie nicht scharf formuliert.

**) Es mag z. B. darauf verwiesen werden, daß manche extragenital erworbenen Fälle von Lues viel schwerer verlaufen. So wissen wir ferner, daß beim Furunkel der Sitz von größter Bedeutung für den Verlauf ist (Bösartigkeit der Gesichtsfurunkel usw).

möchte nicht so verstanden sein wollen, daß etwa die totgeborenen syphilitischen Föten und Kinder die Mutter infiziert hätten, denn so weit wird wohl nie die Entwicklung des Eis gelangen, wenn es mit Spirochäten infiziert ist, sondern ich möchte höchstens die Frage so aufwerfen, ob die Infektionsmöglichkeit durch eine Konzeption gesteigert wird oder ob die Infektion auch durch die intakte Uterusschleimhaut stattfinden kann. Vielleicht ist beides sehr wohl möglich, es ist das zunächst ebenso zu behaupten, wie zu bestreiten (denn wir wissen nicht, wie sich die Uterusschleimhaut der Infektion gegenüber Syphilis verhält), aber wohl möchte ich im Gegensatz zu Kassowitz und Baumgarten bezweifeln, daß eine solche winzig kleine Frucht, die Spirochäten beherbergt und dann auch die Mutter infiziert, jemals zur Reife gelangt, und etwa als toter Foetus oder gar als lebendes Kind geboren wird*). Die Konzeption stellt gewissermaßen nur den besseren Nährboden (vielleicht auch sogar eine notwendige Voraussetzung) dar, der die Infektion auf dem sonst vielleicht weniger geeigneten Boden der Uterusschleimhaut leichter zustande kommen läßt. Würde diese Anschauung richtig sein, dann allerdings dürfte die Beweiskette geschlossen sein, und wir würden auch den klinischen Verlauf besser verstehen. Ich nehme im Gegensatz zu Matzenauer dabei an, daß das Sperma tatsächlich sehr oft infektiös ist, ja ich glaube, man muß dies direkt postulieren, weil nur diese Möglichkeit eine Erklärung für den eigentümlichen klinischen Verlauf schafft, zumal die vorhandenen Tatsachen für die Infektiosität des Spermas sprechen.

Endlich ist am Schluß noch kurz der Frage zu gedenken, wie findet denn nun tatsächlich die Infektion des Foetus von der Placenta aus statt? Es sind zwei Möglichkeiten gegeben:

1. durch eine embolische Verschleppung der Spirochäten durch das Nabelvenenblut,

2. durch allmähliches Vorwärtskriechen der Spirochäten in die Lymphspalten der Nabelschnur.

Der erste Modus kommt wohl sicher vor, er ist wohl auch der häufigste. Dafür sprechen pathologisch-anatomische Befunde, wo man die Spirochäten im Lumen der Gefäße antraf (Mohn), dafür spricht auch die große Leichtigkeit, mit der beim Erwachsenen und Kind eine Verschleppung des Virus durch das Blut erfolgt.

Den zweiten Infektionsmodus möchte ich aber doch auch für möglich halten, weil uns damit Befunde erklärt werden, die sonst schwer zu deuten sind. Thomsen fand, wie schon erwähnt, z. B. Nabelschnurentzündungen bei völlig gesunden Kindern (monatelange Beobachtung) sicherer syphilitischer Mütter. Hier erscheint es mir gezwungen, eine andere

*) Es ist hier auf die Tatsache hinzuweisen, die in der Literatur zu wenig betont wird, daß anatomische Veränderungen bei angeborener Syphilis erst nach dem 7. Monat der Schwangerschaft häufiger und nur ausnahmsweise früher (jedoch vor dem 5. Monat nie) vorkommen. Das spricht doch auch gegen eine paterne Infektion.

Auffassung anzunehmen als die, daß diese Kinder zwar von der Infektion verschont blieben, daß aber Spirochäten in der Nabelschnur spez. in den Gefäßenlymphspalten weiterkrochen, dort eine Entzündung hervorriefen, aber nicht in die Gefäße einbrachen, und deshalb das Kind von der Krankheit verschont wurde. Genau wie eine Tuberkulose der Placenta nicht unbedingt eine Tuberkulose des Foetus nach sich ziehen muß, ebenso können Spirochäten in Placenta und Nabelschnur vorkommen, ohne daß der Foetus selbst infiziert zu werden braucht. Die Chance, daß das Kind von der Infektion verschont bleibt, ist bei der Syphilis viel geringer (Beweglichkeit der Spirochäte, die sie viel leichter in die Blutgefäße eindringen läßt) als bei der Tuberkulose. Aber da die Nabelschnur keine Capillaren hat, so wird, wenn nicht in der Placenta ein Einbruch in ein Gefäß stattgefunden hat, in der Nabelschnur die Spirochäte nicht so leicht in das Gefäß einbrechen können. Eine solche Deutung wird den Thomsenschen Befunden, von denen auf S. 176 die Rede war, am meisten gerecht.

Auf die praktisch wichtige Frage, daß bei einem syphilitischen Kinde auch stets eine Behandlung der Mutter zu folgen hat, soll hier nicht ausführlich eingegangen werden, es geht dies über das Thema hinaus.

Wir sind am Schluß. Zwar müssen wir bekennen, daß durchaus nicht alle Fragen der „Übertragung der Syphilis“ so geklärt sind, daß das Problem für jeden gelöst ist. Wohl aber glauben wir, daß keine Tatsache, die wir kennen, mit der Annahme einer placentaren Übertragung in Widerspruch steht. Solange der Modus einer echten „Übertragung ex patre“ tierexperimentell (am Säugetier) nicht einwandfrei bewiesen ist, dürfen wir eine solche Theorie, die kein Analogon in der Pathologie der Infektionskrankheiten hat, nicht mehr diskutieren. Auch für dieses Problem gilt der Grundsatz, den wir in der Natur so oft bewahrheitet finden: Simplex veri sigillum.

IV. Über interlobäre Pleuritis.

Von

Hans Dietlen-Straßburg i. Els.

Mit 20 Abbild. im Text und 18 Abbild. auf Tafeln.

Literatur.

1. Arnsperger, H., Die Röntgenuntersuchung der Brustorgane. Leipzig 1909. S. 171.
2. Eißler, Fr., Die interlobäre pleuritische Schwarte der kindlichen Lunge im Röntgenbild. Münchner med. Wochenschr. 1912. Nr. 35. S. 1899.
3. Freund, R., Die Bedeutung der Röntgenstrahlen für die Erkennung interner Krankheiten. Zeitschr. f. Röntgenkunde. **10**. 1908. S. 407.
4. Gerhardt, D., Über interlobäre Pleuritis. Berliner klin. Wochenschr. 1893. Nr. 33.
5. — Über interlobäre Pleuritis. Münchner med. Wochenschr. 1907. S. 911. (S. 13.)
6. Groedel, Franz M., Atlas und Grundriß der Röntgendiagnostik. München 1909.
7. Krause, P., Handbuch der klinischen Diagnostik. Jena 1913.
8. Lehmann und Stapler, Pleuritis exsudativa im Röntgenogramm. Fortschritte a. d. Geb. d. Röntgenstr. **9**. 1906. S. 202.
9. Otten, M., Die Röntgendiagnose der Lungengeschwülste. Fortschritte a. d. Geb. d. Röntgenstr. **15**. 1910. S. 28.
10. Rieder, H., Die Sekundärerkrankungen der chronischen Lungentuberkulose. Fortschritte a. d. Geb. d. Röntgenstr. **16**. 1911. S. 415.
11. — -Rosenthal, Lehrbuch der Röntgenkunde. Leipzig 1913. S. 355.
12. Rosenbach, O., Die Erkrankungen des Brustfells. Nothnagels spez. Path. u. Therap. 1899. S. 106ff.
13. Rüdiger, E., Kompendium der Röntgendiagnostik. Würzburg 1911.
14. Schut, H., Die Lungentuberkulose im Röntgenbild. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. **24**. 1912. H. 2. S. 145.
15. Seufferheld, Ein Fall von Pleuritis interlob. serosa. Münchner med. Wochenschrift. 1907. S. 1281.

Die ersten Mitteilungen über interlobäre Pleuritis stammen bekanntlich aus der französischen Literatur und knüpfen sich an die Namen Laënnec, Potain und die anderer bekannter Autoren. Die deutsche Publikation über den Gegenstand ist äußerst spärlich. Sie beginnt mit einer Arbeit von D. Gerhardt[5]) im Jahre 1893 aus der Straßburger med. Klinik. Was an dieser Stelle über die Symptomatologie und Diagnose der Erkrankung zusammengefaßt ist, findet sich auch heute noch in den gebräuchlichen Lehrbüchern und ist um kein wichtiges klinisches Zeichen vermehrt worden. Gerhardts Angaben beziehen sich auf die bis dahin fast aus-

schließlich beobachtete eiterige Pleuritis. Die Erkrankung beginnt meistens akut mit Frost, hohem Fieber, Seitenstechen und Husten. Auskultatorische Phänomene fehlen anfangs meistens ganz oder sind spärlich und uncharakteristisch; perkutorisch findet man in manchen Fällen einen 2 bis 3 cm breiten Dämpfungsstreifen, der von der Gegend des 3. bis 4. Br.-W.-Dornfortsatzes schräg nach unten außen bis zur Lungengrenze in der vorderen Axillarlinie zieht und oben und unten von hellem Lungenschall umgeben ist.

Unter diesen unbestimmten Erscheinungen, die meistens als Lungenabsceß, abgekapselte Pleuritis, Sepsis gedeutet werden, verläuft die Krankheit einige Wochen, bis in einzelnen Fällen schwere septische Erscheinungen zum Exitus führen. Häufiger tritt 14 bis 60 Tage nach Beginn der Erkrankung plötzlich unter Temperaturabfall und reichlicher eiterig-putrider Expektoration Erleichterung des Bildes ein, die zur Genesung überleitet. Ätiologisch scheint beachtenswert, daß die Erkrankung meistens körperlich heruntergekommene Leute betrifft, daß man bei der Autopsie meistens ausgedehnte ältere pleuritische Schwarten, kleinere tuberkulöse Herde (Rosenbach[12]) findet und daß die Erkrankung sich häufig nachweislich an Pneumonie anschließt.

Wie schwierig die Erkennung des Zustandes beurteilt wurde, zeigt folgender Satz aus Rosenbachs[12]) Darstellung. „. . . . . und es wird sich unseres Erachtens kaum je am Lebenden entscheiden lassen, ob ein Lungenabsceß, in dessen Verlauf es zur Pleuritis kommt, oder eine primäre abgekapselte eiterige Pleuritis vorliegt." Dieser Satz stammt aus dem Jahre 1899, wo die Methode noch in den Kinderschuhen steckte, die heute Rosenbachs Pessimismus Lügen strafen kann, die Röntgenuntersuchung.

Wieder ist es D. Gerhardt[5]), der als erster 1907 über den charakteristischen Röntgenbefund bei interlobärer Pleuritis berichtete.

Akute Erkrankung, Bruststechen, starker Hustenreiz, kein Auswurf, kein Fieber. Dämpfung r. v. bis Mamm.-Linie mit abgeschwächtem Atmen, am Rücken normaler Befund. Abgesackte Pleuritis? Röntgendurchleuchtung: intensiver, 2 Finger breiter oben scharfer, unten verwaschener Schattenstreifen in Höhe der r. Mammilla, unterhalb helles Lungenfeld. Allmähliche Verschmälerung des Schattens. Ausgang in Heilung. Diagn. interlobäres seröses Exsudat zwischen Ober- und Mittellappen.

Hier wurde also zum ersten Male ein seröses interlobäres Exsudat mit Hilfe der Röntgenstrahlen erkannt und genau lokalisiert.

Über einen ganz analogen — vermutlich den gleichen Fall — berichtet 1907 Seufferheld[15]) ebenfalls aus der med. Poliklinik Jena. Auch hier wird der oben erwähnte Schatten beschrieben, axillarwärts etwas ansteigend, nach den beigegebenen Reproduktionen median am dichtesten, unter der Beobachtung noch etwas größer werdend und ganz allmählich verschwindend. Neu ist in der Mitteilung die Erwähnung einer tympanitischen 2 Querfinger breiten Zone oberhalb der Dämpfung und die Tatsache, daß die obere Grenze derselben im Liegen im 4. I.-R., im Stehen jedoch an der 4. Rippe gefunden wurde, also verschieblich war. Vor der Röntgenuntersuchung wurde daher an Pyopneumothorax gedacht. Seufferheld er-

wähnt bereits die wichtige Tatsache, daß der Schatten bei dorsoventraler Durchleuchtung scharf, bei umgekehrter Richtung wesentlich diffuser war. Auch weist er bereits auf die auffallende Differenz zwischen der Lage des Exsudates im Röntgenbild und der Dämpfung hin und erklärt letztere durch Kompression der Lunge, nicht durch das Exsudat selbst verursacht. Wir werden dieser Inkongruenz noch öfter begegnen.

1908 betont Freund[3]) unter Berufung auf Beclère*) in einer Übersichtsarbeit die Möglichkeit, mit Röntgenstrahlen interlobäre Exsudate zu „entdecken". Nach seiner Angabe sind es spindelförmige, mehr oder minder dickbauchige Schatten, die von innen oben nach außen unten durchs sonst intakte Lungenfeld ziehen, ziemlich scharf umgrenzt sind und in ihrem Verlaufe den Interlobärspalten entsprechen. Freund gebührt das Verdienst, daß er zum ersten Male auf die Sichtbarkeit interlobärer Schwarten im Röntgenbild hinweist und betont, daß sie nur bei bestimmten Strahlen-

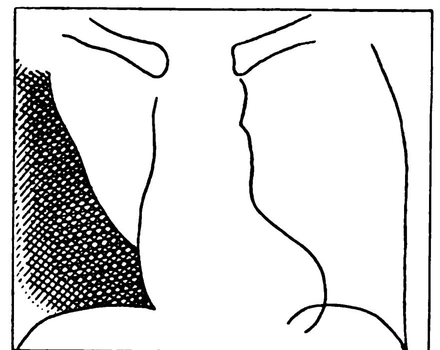


Abb. 1 (nach Steyrer). Empyem zwischen Ober- und Mittellappen.

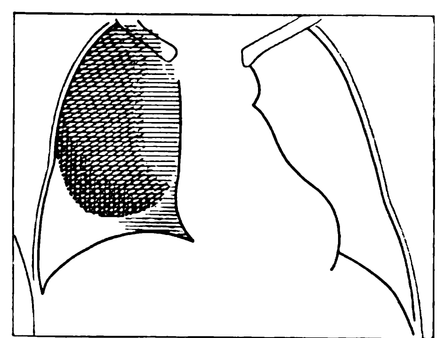


Abb. 2 (nach Otten). Abgekapseltes Empyem zwischen Mittel- und Unterlappen.

richtungen scharf sichtbar sind, dagegen bei anderen ganz weggeleuchtet werden können. Damit hat Freund auf ein wichtiges neues untersuchungstechnisches Moment aufmerksam gemacht.

Auch Arnsperger[1]) legt Wert auf dieses Erkennungszeichen. Auch nach seinen Angaben verlaufen die bandförmigen Schatten von innen oben nach außen unten und sind ziemlich scharf begrenzt. Verbreitung des Schattens außen bedeutet Übergang in ein wandständiges Exsudat. Die bandförmigen Dämpfungen machen nach A. selten auf das Exsudat aufmerksam, wenn nicht die Röntgenuntersuchung die richtige Deutung gibt. Zwischen Exsudat und Schwarte besteht nur ein gradueller Unterschied.

Im Groedelschen[6]) Atlas 1909 macht Brauer auf die Kompression des über dem Exsudat liegenden Lungenteiles aufmerksam. Steyrer bespricht die Lokalisations-Diagnose des interlobären Empyems an der Hand der Lage der Interlobärspalten und bringt zum ersten Male eine Abbildung, die von den bisher erwähnten Befunden abweicht. Steyrer deutet den in Abb. 1 wiedergegebenen Befund als durch Probepunktion erwiesenes

*) Die Originalmitteilung Beclères ist mir leider nicht zugänglich geworden.

Empyem zwischen Ober- und Mittellappen. Ich kann dieser Deutung aus später zu erörternden Gründen nicht beistimmen und möchte den Fall als Empyem zwischen Ober-, Mittellappen einerseits und Unterlappen andererseits deuten.

Daß ein solches allerdings auch wieder ein anderes Röntgenbild verursachen kann, beweist der von Otten[9]) 1910 publizierte Fall, den ich in Abb. 2 wiedergebe. Der Fall wurde unter der Diagnose abgesacktes Empyem zur Operation gebracht und dabei als ein im Interlobärspalt zwischen Mittel- und Unterlappen vollständig abgekapseltes Empyem erkannt. Ausgang in Heilung.

Otten macht die wichtige Bemerkung, daß der später von ihm noch öfter angetroffene und richtig gedeutete Schatten vom Hilus und den großen Gefäßen durch eine schmale und vom Zwerchfell durch eine breitere lufthaltige Zone getrennt bleibt. Diese letztere Angabe scheint mir nicht für

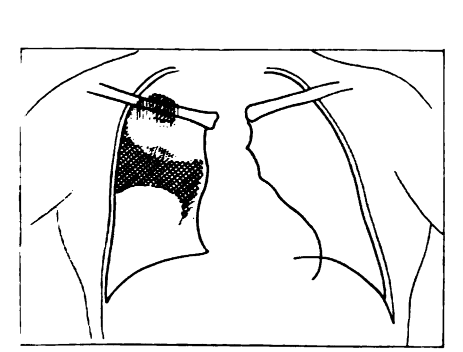


Abb. 3 (nach Rieder). Interlobäres Exsudat zwischen Ober- und Mittellappen.

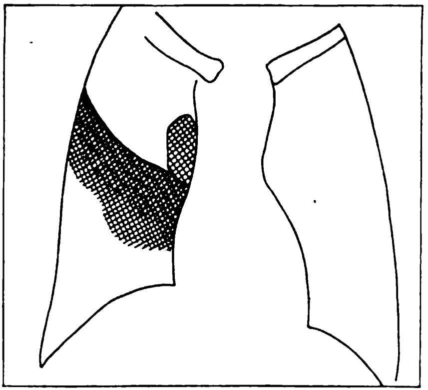


Abb. 4 (nach Rüdiger). Interlobäres Exsudat zwischen Ober-, Mittel- und Unterlappen.

alle Fälle Gültigkeit zu haben. Exsudate, die nicht im Interlobärspalt selbst wieder abgekapselt sind, sondern bis an die Grenze des Spaltes an der unteren Lungengrenze reichen, müssen bis ans Zwerchfell reichen. Vgl. Abb. 14. Die halbkugelige Abgrenzung nach unten, die in Ottens Fall so deutlich ist und sich auch in Abb. 20 wieder findet, scheint mir gerade für Abkapselung nach unten innerhalb des Interlobärspaltes zu sprechen.

Den von Gerhardt und Seufferheld beschriebenen Schatten des Exsudats beschreibt auch Rieder[10]) 1911 als charakteristisch für interlobäres Exsudat zwischen Ober- und Mittellappen. Er gibt ferner an, daß diese Lokalisation des Exsudates die häufigste sei und daß man in der Umgebung derselben häufig tuberkulöse Herde, Kavernen usw. antreffen kann. Die Riedersche Abbilduug (Abb. 3) zeigt einen nach unten scharf aber konkav begrenzten Schatten in der Höhe der 3. Rippe und des 3. I.-Raumes. Wir werden dieser eigenartigen Begrenzung später noch öfters begegnen.

Rüdiger[13]) erwähnt in seinem ebenfalls 1911 erschienenen Kompendium die diagnostischen Schwierigkeiten beim Interlobär-Exsudat, namentlich wieder die schwierige Differentialdiagnose gegenüber dem

Lungenabsceß. Er bildet einen als Exsudat zwischen Ober-Mittellappen und Unterlappen diagnostizierten Fall ab (Abb. 4), der dem von Steyrer beschriebenen ähnelt, nur geringere Ausdehnung hat.

Eine Arbeit von Eißler[2]) 1912 beschäftigt sich zum ersten Male systematisch mit dem interlobären Exsudat und der aus ihm hervorgehenden Schwarte, und zwar in der kindlichen Lunge, und erörtert die Beziehungen des Befundes zur Tuberkulose. E. beschreibt zwei Typen des Schattens, den nur rechts vorkommenden schmalen dreieckigen Schatten des Exsudates zwischen Ober- und Mittellappen mit scharfer unterer Grenze, und den beiderseits vorkommenden breiteren, aber durchwegs unscharf begrenzten Schatten zwischen Ober- und Unterlappen. Beide Typen haben das Gemeinsame, daß sie median am dichtesten sind und sich lateralwärts gewissermaßen verlieren (Abb. 5 u. 6). Sehr treffend ist der Vergleich, den Eißler für das mit verschiedener Einstellung der Röhre wechselnde Bild des

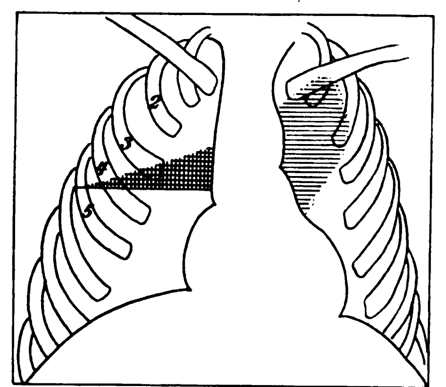


Abb. 5 (nach Eißler). Ausgebildetes interlobäres Exsudat zwischen Ober- und Mittellappen rechts, frisches zwischen Ober- und Unterlappen links.

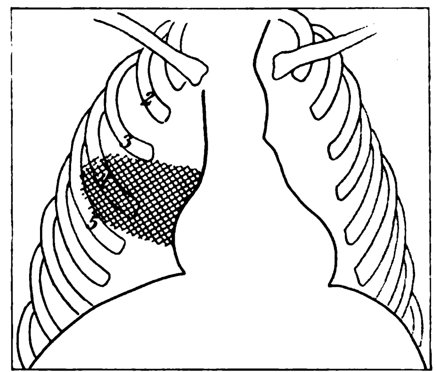


Abb. 6 (nach Eißler). Exsudat zwischen Ober- und Unterlappen.

Schattens gebraucht. „Er gleicht einer Fahne, die je nach der Windrichtung dem Beschauer eine größere oder kleinere Fläche zuwendet.“ Mit diesen Worten ist das scheinbar launenhafte Verhalten des Schattens, das in den verschiedenen bisher publizierten Fällen sich kundgibt, in der Tat ausgezeichnet charakterisiert und erklärt.

Große Schärfe des auch nach Eißler vorwiegend rechts vorkommenden Schattens spricht für einen abgeschlossenen schwartigen Prozeß, Verwaschenheit der Konturen zeigt einen noch floriden Prozeß an. Auch Eißler erwähnt die Diskrepanz zwischen subjektivem Befinden und objektivem klinischen Befund einerseits und dem Röntgenbefund andererseits. Ferner macht er mit Recht darauf aufmerksam, daß früher der Exsudatschatten häufig irrtümlicherweise als Infiltrat gedeutet worden ist. Schließlich ist für Eißler der Röntgenbefund deswegen so wichtig, weil er im Kindesalter häufig das Vorhandensein eines primären tuberkulösen Lungenherdes vermuten oder lokalisieren läßt.

Als weitere Mitteilung über den Gegenstand ist die von Schut[14]) 1912

zu erwähnen. Dieser Autor hebt besonders die wichtige Deutung des Schattenbildes gegenüber den tuberkulösen Infiltraten hervor. Der von ihm mitgeteilte Fall findet sich unter Nr. III meiner eigenen Beobachtungen.

1913 beschreibt P. Kraus im Lehrbuch der Röntgenologie von Rieder und Rosenthal[11]) den Röntgenbefund des interlobären Exsudates. Seine Darstellung deckt sich im wesentlichen mit den bereits erwähnten Punkten. Als besonders charakteristisch sieht der Autor den Umstand an, daß die eine Begrenzungslinie des Schattens scharf, die andere, meist untere, unscharf ist. Die unscharfe Partie ist nach Kraus weniger durch das Exsudat, als durch die von größeren Exsudaten komprimierte luftarme Lungenpartie bedingt. Diese verursacht auch, wie bereits Seufferheld hervorgehoben hat, die perkutierbare Dämpfung, deren Punktion meistens ein negatives Resultat ergibt.

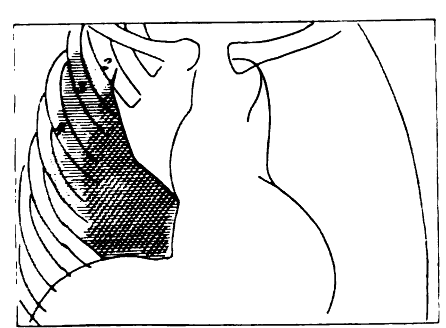


Abb. 7 (nach Kraus).

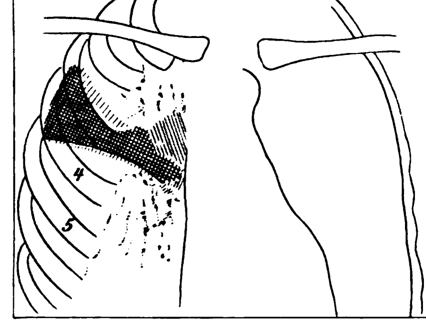


Abb. 8 (nach Kraus).

Kraus bildet 2 Beispiele ab, von denen das eine genau dem Steyrerschen Falle gleicht (Abb. 7), während das andere (Abb. 8) mit konkaver unterer Begrenzung dem Riederschen Falle und dem später zu besprechenden Fall auf Tafelabb. 18 ähnelt. Kraus macht noch auf die Möglichkeit aufmerksam, Exsudate zwischen Ober- und Mittellappen mit einem tuberkulösen Infiltrat im unteren Teile des Oberlappens zu verwechseln.

Die Kompression der an das Exsudat angrenzenden Lunge und die dadurch hervorgerufene tympanitische Dämpfung erwähnt noch einmal D. Gerhardt in Krauses[7]) Handbuch der klin. Diagnostik 1913. Krause selbst beschreibt den Röntgenbefund und bildet eine interlobäre Schwarte ab.

Die bisherige Darstellung zeigt, daß dem Röntgenverfahren übereinstimmend von allen Autoren, die sich damit befaßt haben, große, ja durchwegs entscheidende Bedeutung für die Erkennung des interlobären Exsudates beigelegt wird. Aus den spärlichen Mitteilungen über den rein klinischen Befund der beobachteten Fälle ergeben sich ferner einige diagnostische Gesichtspunkte, auf die weiter unten zurückzukommen ist. Die mitgeteilten Röntgenbefunde zeigen, daß zwar dem interlobären Exsudat gewisse, dem Kundigen untrügliche Charakteristika zukommen, daß aber in der Deutung und Abgrenzung der Schatten doch noch gewisse Un-

stimmigkeiten herrschen und daß eine einheitliche zuverlässige Technik der besten Darstellung der Röntgenbefunde noch nicht gefunden ist.

Die genaue topische Diagnose des Interlobär-Exsudates steht und fällt mit der Kenntnis der Projektionsverhältnisse der interlobären Spalten im Röntgenbilde. Diese Grundfrage kehrt in allen Publikationen wieder; aber wie sich die Spalten projizieren müssen oder können, ist kaum untersucht.

Über den Verlauf der interlobären Furchen außen an der Lunge und über ihre topographische Beziehung zum Thoraxskelett herrscht in den anatomischen Angaben nahezu vollständige Einigkeit. Die Furche

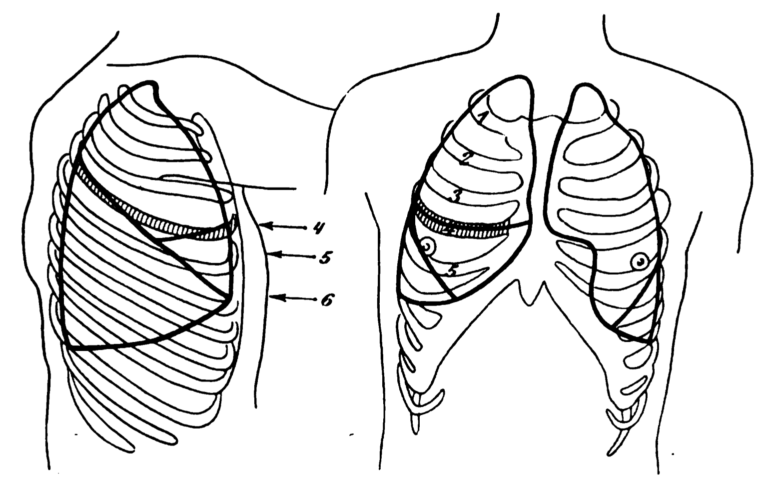


Abb. 9 (nach Corning). Verlauf der interlobären Furchen.

beginnt hinten neben der Wirbelsäule in Höhe des 2. bis 3. Proc. spin. (Spalteholtz) oder des 3. bis 4. Br.-W. (Corning), verläuft schräg nach außen unten, die Axillarlinie im 4. I.-R. kreuzend, und erreicht vorne den unteren Lungenrand in der Gegend der Mammillarlinie. Rechts geht in der Axillarlinie ungefähr im 4. I.-R. von der Hauptfurche eine annähernd horizontal nach vorne ziehende Furche als Grenze zwischen Ober- und Mittellappen ab, die den vorderen Lungenrand in der Höhe des sternalen Ansatzes der 4. Rippe (Spalteholtz), etwa zwischen 3. u. 4. Rippe (Corning) oder in der Ebene des Sternalendes der 5. Rippe (Langer-Toldt) trifft. Merkel läßt die Grenze zwischen Ober- und Mittellappen vorne nach oben etwas ansteigen. In vielen Abbildungen findet sie sich nach unten leicht konvex gebogen verlaufend. (Vgl. Abb. 9 u. 10.)

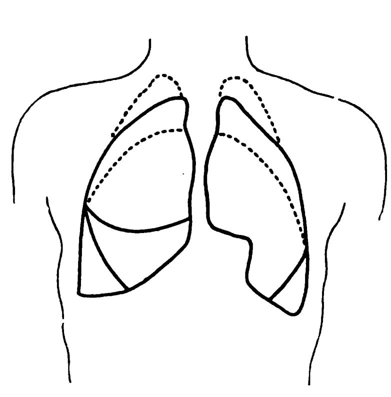


Abb. 10.
Verlauf der interlobären Furchen.
—— von vorne
- - - - dorsaler Verlauf

Nach diesen präzisen Angaben sollte man annehmen, daß die Lokalisation eines interlobären Exsudates im Röntgenbild keine schwierige sein könnte. Aber es ist der schräge Verlauf der Spalten, der sich zudem nicht genau an eine Ebene hält, sondern etwas gewunden verläuft, der je nach der Röhrenstellung die verschiedensten Projektionsbilder schafft.

Da über diese Verhältnisse keine Untersuchungen vorliegen, erschien es mir wichtig, zunächst an der Hand eines Modelles die Projektion der einzelnen Spalten auf die Thoraxoberfläche zu studieren. Ich bediente mich dazu eines Lungenmodelles aus Holz, in dem die Interlobärspalten als Luftspalten oder durch eingelegte Bleigummistücke dargestellt und bei verschiedenen Röhrenstellungen projiziert werden konnten.

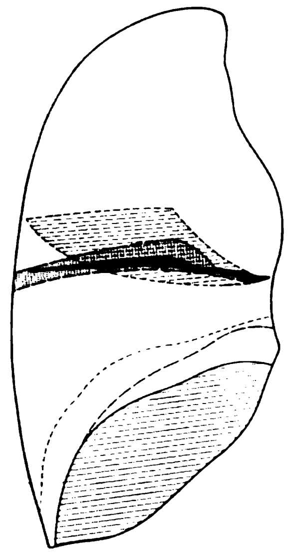


Abb. 11. **Projektion der Interlobärspalte zwischen Ober- und Mittellappen bei dorso-ventralem Strahlengang.**



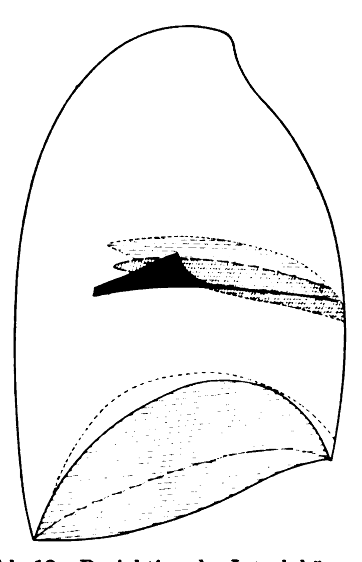


Abb. 12. **Projektion der Interlobärspalte zwischen Ober- und Mittellappen bei frontalem Strahlengang.**

······ obere
— — — mittlere } Einstellung
——— untere

Am einfachsten liegen die Verhältnisse für die Interlobärspalte zwischen Ober- und Mittellappen. (Abb. 11.) Sie erscheint bei dorso-ventraler Durchleuchtung, Röhre in mittlerer Brusthöhe, als schmales Band mit scharfem unterem Rand, der ganz leicht konkav eingebuchtet ist; der obere Rand, entsprechend dem plattenferneren Teil der Spalte, ist leicht verwaschen. Median ist das Band breiter als lateral. Geht man mit der Röhre nach oben bis zur Höhe der Lungenspitze, so wird das Band sehmäler und schmäler, schließlich fast strichförmig, weil nun die Strahlen fast tangential zur Fläche der Spalte verlaufen. Die untere scharfe Grenze bleibt dabei leicht konkav. Geht man umgekehrt mit der Röhre tiefer, so wandert der Interlobärschatten nach oben und wird breiter, bis er bei Einstellung auf Höhe der Lungenbasis eine annähernd dreieckige Form annimmt. Der untere scharfe Rand ist jetzt nach unten konvex, ent-

sprechend dem Verlauf des interlobären Sulcus, die obere Begrenzung ganz unscharf. Gleichzeitig nähert sich der Schatten der Zwerchfellkuppe, da diese nach oben projiziert wird. (Vgl. auch Tafelabb. 12.) Die untere Einstellung zeigt demnach die Interlobärspalte als Fläche, die obere Einstellung als Linie; beide zusammen lassen mit Sicherheit einen fraglichen Schatten als interlobären Ursprungs erkennen. Sein unterer schärferer Rand liegt fast immer im 4. I.-Raum. Fast ebenso charakteristisch ist das Bild der Spalte zwischen Ober- und Mittellappen bei frontalem, von links nach rechts gerichtetem Strahlengang. (Abb. 12.) Die Spalte projiziert sich dabei band-, blatt- oder keilförmig, je nach der Höheneinstellung der Röhre. Die Richtung des Schattens ist von hinten oben leicht geneigt nach vorne

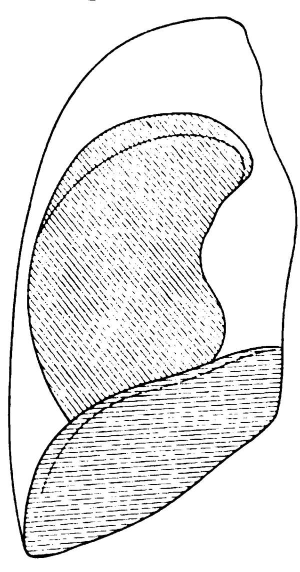


Abb. 13. Projektion der Interlobärspalte zwischen Ober-, Mittel- und Unterlappen bei dorso-ventralem Strahlengang.

——— mittlere } Einstellung
— — — obere }

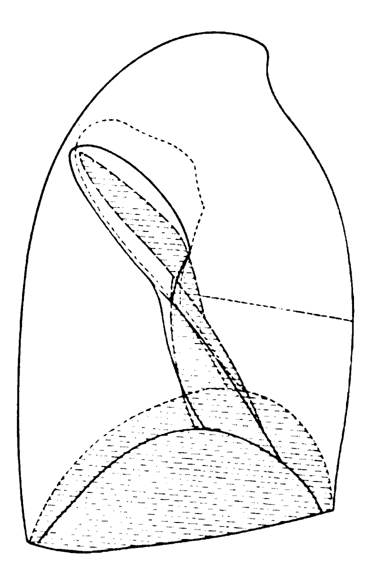


Abb. 14. Projektion der Interlobärspalte zwischen Ober-, Mittel- und Unterlappen bei frontalem Strahlengang.

— — — obere }
——— mittlere } Einstellung
------- untere }

unten; das dorsale Ende liegt in der Hilusgegend, das vordere in Höhe der 4. Rippe oder des 4. I.-Raumes. Strichförmig bekommt man nur den vordersten Teil der Spalte bei tiefer Einstellung der Röhre. Es darf daher diese Einstellung und die obere bei dorsoventralem Strahlengang als die typische Einstellung zur Darstellung der erwähnten Spalte gelten und für die Untersuchung auf interlobäre Prozesse empfohlen werden.

Ventrodorsale Durchleuchtung zeigt die Spalte unter allen Umständen unscharf und ist wenig empfehlenswert.

Wesentlich komplizierter gestaltet sich die Projektion der Spalte zwischen Ober- und Unterlappen bzw. rechts zwischen Ober-Mittellappen einerseits und Unterlappen andererseits. Da die Spalte von hinten oben schräg nach vorn unten fast die ganze Länge durchsetzt und dabei nicht genau in einer Ebene bleibt, ist eine annähernd strichförmige Projektion wie die

der Ober-Mittellappenspalte weder bei sagittalem noch bei frontalem Strahlengang möglich. Einigermaßen scharf bekommt man die untere äußere konvexe Begrenzung der Spalte in sagittaler Richtung nur bei hoher Einstellung. Bei tiefer Inspiration müßte dabei sogar der untere Rand der Spalte frei werden und ein schmales bandförmiges helles Feld zwischen Spalte und Zwerchfellkuppe zum Vorschein kommen. Die Abbildungen von Otten und Rüdiger scheinen in diesem Sinne zu sprechen. Im allgemeinen projiziert sich die Spalte bei sagittaler, dorso-ventraler Durchleuchtungsrichtung in der in Abb. 13 wiedergegebenen Form. Das Charakteristische des Schattens ist dabei die äußere bogenförmige Begrenzung und das Freibleiben des untersten äußeren Lungenzipfels. Die an sich

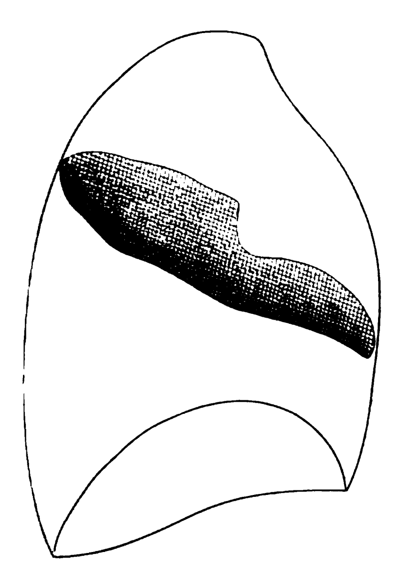


Abb. 15. Projektion eines Exsudates zwischen Ober- und Mittellappen einerseits, Ober- und Unterlappen, obere Hälfte andererseits. Frontaler Strahlengang. Mittlere Einstellung.

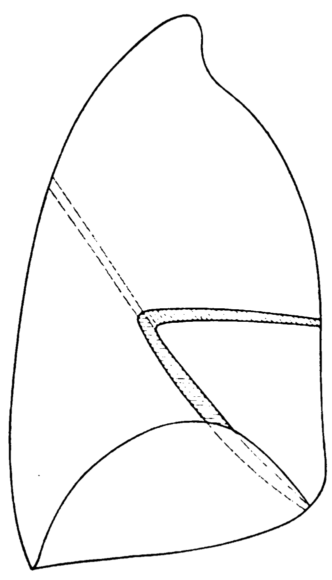


Abb. 16. Mittellappengrenzen bei frontalem Strahlengang und tiefer Röhrenstellung. Ober-Unterlappenspalt sehr unscharf projiziert.

charakteristische mediane Einbuchtung kommt am Lebenden kaum zum Vorschein, weil sie durch den Schatten des Herzens und der Hilusgebilde ausgefüllt wird. Immerhin dürfte ein schmaler mehr oder weniger heller Streifen zwischen Mittelschatten und Interlobärschatten, wie ihn Otten als charakteristisch angibt, gelegentlich zu beobachten sein.

Bei seitlicher Projektion gibt die Spalte einen charakteristischen schrauben- oder propellerförmigen Schatten, der die Lunge von hinten oben nach vorne unten durchzieht (Abb. 14) und unten im Zwerchfellschatten verschwindet. Je nachdem man die Röhre höher oder tiefer einstellt, wird der obere oder untere Teil der Schraube schärfer und schmäler, und zwar bei oberer Einstellung der obere, bei tiefer Einstellung der untere Teil. Eine Stellung der Röhre, bei der beide Teile gleich scharf und annähernd strichförmig projiziert werden, gibt es nicht. Will man den oberen

Teil allein ganz scharf und spaltförmig darstellen, so muß man bei hoher Einstellung gleichzeitig von l. v. nach r. h. schräg durchleuchten, bekommt aber dabei den unteren Teil ganz breit und unscharf dargestellt.

Als zweckmäßigste Darstellung des Exsudates zwischen Ober-, Mittel- und Unterlappen empfiehlt sich demnach hohe Einstellung bei der Sagittalaufnahme, mittlere Höheneinstellung bei der Frontalaufnahme.

Exsudate, die gleichzeitig zwischen mehreren Lappen lokalisiert sind, erzeugen komplizierte Schattengebilde, die aber im gegebenen — wohl ganz seltenen — Falle unter Berücksichtigung der oben gegebenen Projektionsverhältnisse unschwer erkannt werden dürften. So würde ein zwischen Oberlappen einerseits, Mittellappen und oberer hinterer Hälfte des Unterlappens andererseits lokalisiertes Exsudat bei seitlicher Durchleuchtung das in Abb. 15 wiedergegebene charakteristische Bild ergeben. Dagegen zeigt Abb. 16, wie sich die Grenzen des Mittellappens gegen den Ober- und Unterlappen am schärfsten darstellen lassen und wie an den Grenzen des Mittellappens lokalisierte Exsudate sich projizieren würden. In Abb. 17 endlich sind die Projektionsverhältnisse eines nur zwischen Mittellappen und unterem Teil des Unterlappens gelegenen Exsudates wiedergegeben.

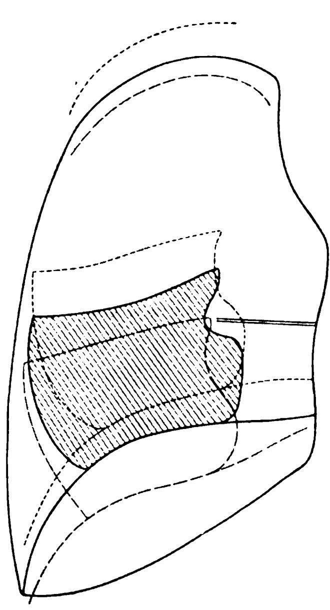


Abb. 17. Projektion der Spalte zwischen Mittellappen und Unterlappen, untere ventrale Hälfte.

– – – obere, ——— mittlere, - - - - - - - untere } Einstellung

Die im ersten Abschnitt und in den später folgenden Figuren abgebildeten Exsudate nach Aufnahmen an Lebenden zeigen nie genau die Grenzen und Formen, wie sie vorstehend nach Untersuchungen am Modell dargestellt worden sind. Von den Gründen, die für diese Differenz namhaft gemacht werden können, kommen folgende in Betracht. Zunächst werden von dünnen schichtförmigen Exsudaten immer nur die plattennächsten Teile scharf und deutlich, die entfernteren undeutlich oder gar nicht dargestellt, weil sie eventuell ganz durchstrahlt werden. Bei dem von mir verwendeten Modell hingegen geben auch die plattenfernsten Teile noch einen deutlichen Schatten. Ferner scheinen interlobäre Exsudate häufig im Interlobärspalt selbst wieder abgesackt zu sein und die Brustwand häufig nicht an allen Punkten zu erreichen; dadurch müssen natürlich die Grenzen unter Umständen wesentlieh anders erscheinen. Ferner kann es vorkommen, daß die Exsudate zwar wandständig sind, aber nicht nur schichtförmig, sondern breit keilförmig (vgl. Tafelabb. 3 u. 11) die Lappen auseinanderdrängen. Auch dieser Umstand muß andere Bilder erzeugen. Ein Hauptgrund dürfte ferner sein, daß die durch das Exsudat komprimierten Lungenteile und gleichzeitige Entzündungs-

prozesse in den Lungen ebenfalls schattenbildend wirken und so das einfache Exsudatbild komplizieren. Schließlich dürften nicht alle hier wiedergegebenen Abbildungen unter den oben angegebenen optimalen Einstellungsbedingungen aufgenommen sein. Selbstverständlich wird auch ein großer Teil des im Modell sichtbaren Schattens bei Aufnahmen am Menschen durch andere Organe (Herz, Wirbelsäule, Rippen) verdeckt und der Darstellung entzogen.

Die vorstehenden Projektionsstudien und Schemata können aus den angeführten Gründen nicht ohne weiteres auf die Untersuchung des Lebenden übertragen werden und als Typen für interlobäre Exsudate gelten. Sie sollen vielmehr als Wegweiser für die Erkennung und für die bestmögliche Darstellung einschlägiger Fälle dienen. Ähnlicher Inkongruenz zwischen postulierter und wirklicher Form im Röntgenbild begegnen wir bekanntlich auch sonst oft, z. B. bei der röntgenologischen Darstellung von Lappen-Pneumonien.

Im folgenden Abschnitt bringe ich zunächst einige eigene Beobachtungen aus den letzten Jahren (Fälle der medizinischen Klinik) und möchte anschließend einzelne klinische Gesichtspunkte erörtern.

Fall I. Dorn, Alfred, 27 Jahre. Seit 14 Tagen trockener Husten. Am 25. IV. 12 akute Erkrankung mit Stechen r., Schüttelfrost, Erbrechen, rötl. Auswurf. — 26. IV. Nirgends Dämpfung, r. v. im 5. I.-R. und h. u. Tympanie, Auskultation negativ. Temper. 39,6. Durchl. Dichter vergrößerter Hilusschatten r. mit breitem Ausläufer nach unten außen, anschließend nach unten schleierartige Trübung der unteren Lungenpartien mit flügelförmiger Begrenzung (Hiluspneumonie). — 27. IV. R. h. 7. bis 9. Br.-W. leichte tymp. Dämpfung, r. Axilla etwas Giemen, kein Br.-Atmen. — 28. IV. r. Axilla deutliche Dämpfung mit klingendem Rasseln, Auswurf rubiginös mit Pneumokokken. — 29. IV. Nachts kritisch entfiebert (39,8 bis 36,5). — 3. V. Dämpfung r. h. ab 7. Br.-W. deutlicher als früher, auch in Axilla und r. v. ab 4. I.-R., Bronchophonie und Stimmfremitus abgeschwächt im Bereich der Dämpfung, oberhalb Tympanie. Sputum spärlich, nicht rostfarben. — 4. V. Durchl. u. Aufnahme: Der erwähnte Schatten noch deutlich sichtbar, bei Einstellung von h. o. nach v. u. nach oben im 3. I.-R. scharfrandig begrenzt, nach unten aufgefasert, typisch flügelförmig, bei tiefer Inspir. etwas nach oben gehend. R. Zwerchfell inspiratorisch etwas gehemmt. (Tafelabb. 1.) —

Diagn. Metapneumonisches interlobäres Exsudat zwischen Ober- und Mittellappen. — 7. V. und folgende Tage: R. Axilla etwas Reiben, wenig Rasseln. Dämpfung hellt sich allmählich auf, dabei hinten Bronchialatmen, vorne Tympanie. — 15. V. Durchl. u. Aufnahme. Flügelschatten bei sagittaler Durchstrahlung im ganzen kleiner und heller, bei geeigneter Einstellung als schmaler scharfer Streifen erscheinend, der außen inspiratorisch gehoben wird; nach unten geht der Schatten netzförmig auseinander (Tafelabb. 2, vgl. mit Textabb. 11). Die seitliche Aufnahme (Tafelabb. 3) läßt noch deutlich die Keilform (Basis vorn, Spitze in Hilusregion) erkennen, zeigt aber ebenfalls beginnende Auffaserung des Schattens, dessen Grenzen oben und unten auffallend scharf und strichförmig sind. Man hat den Eindruck eines von derben bindegewebigen Schwarten eingeschlossenen Exsudates, das vorwiegend zwischen Ober- und Mittellappen, in geringerem Maße aber auch zwischen diesem und dem Unterlappen gelegen ist. Die rechte Zwerchfellkuppe ist winklig abgeknickt und scheint nach oben fixiert zu sein. — 22. V. R. h. vom 7. bis 9. Br.-W. neben Wirbelsäule Dämpfung, lateral davon Tympanie. Keine pathol. Atemgeräusche. Kein Auswurf. Geheilt entlassen.

Epikrise: Anamnese außerordentlich typisch für Pneumonie. Fieber und Allgemeinverhalten sprechen in gleicher Richtung, Auskultations-

und Perkussionsbefund lassen jedoch nur eine zentrale Pneumonie annehmen, deren Vorhandensein durch den Röntgenbefund des 2. Kr.-Tages und den positiven Bacillenbefund am 4. Kr.-Tage zur Gewißheit wird. Die Krise am 4. Kr.-Tage paßt vorzüglich zur Diagnose. Nun treten aber erst die akustischen Phänomene einer Lungenverdichtung deutlich in Erscheinung, unter denen die anfangs bereits auffallende Tympanie der unteren Lungenpartien das dominierende ist. Ohne Röntgenbefund würde wohl nur das Weiterbestehen einer zentralen Infiltration denkbar sein. Der positive Röntgenbefund klärt die unklare Sachlage nach der Richtung des metapneumonischen nicht eiterigen Exsudates. Der weitere Verlauf — bei vollkommenem Wohlbefinden — darf als typisch angesehen werden: Resorption des Ergusses unter Hinterlassung einer Schwarte innerhalb 18 Tagen. Auffallenderweise bleibt etwas Dämpfung hinten neben der Wirbelsäule und seitlich davon Tympanie bestehen.

Fall II. Danini, Louis, 38 J. Seit 14 J. andauernd Husten und Auswurf. Vor 18 Tagen akute „Erkältung" mit Stechen in der r. Seite. 21. IV. 13. Atmung oberflächlich. R. v. von Mammille abwärts intensive Dämpfung, ebenso r. h. vom 9. Br.-W abwärts mit abgeschwächtem Pectoralfremitus. Im Bereiche der Dämpfung deutl. Br.-Atmen, h. grobes Rasseln, über den übrigen Lungenpartien Giemen. Sputum schleimig-eitrig, Pneumokokken, Tbk.-Bacillen —. Temp. 39,6 axill. — Pneumonie des r. Unter- und Mittellappens? — 23. IV. 13. Kritischer Temperaturabfall auf 36,4. Über der Dämpfung nur noch Knistern. Kein Br.-Atmen. Röntgenuntersuchung: Lungen überall etwas „trübe"; vom r. Hilus ausgehend keilförmige Verdichtung, deren äußere Spitze nicht ganz bis an die Brustwand reicht. Obere Grenze bei schräg von h. o. nach v. u. fallenden Strahlen scharflinig begrenzt, im 4. I.-R. laufend und nach außen etwas abfallend. Unten geht der Keil in eine diffuse fleckige Trübung über, die sich gegen den Herzrand nicht scharf absetzt und mit zarten, allmählich immer dünner werdenden Zügen über das auffallend hochstehende und bucklige Zwerchfell nach unten in den Sinus phrenico-costalis der Lunge übergreift. R. Zwerchfellhälfte in der Atmung stark beeinträchtigt (Tafelabb. 4). Noch charakteristischer ist die seitliche Durchleuchtung und Aufnahme, die einen scharf begrenzten keilförmigen Schatten, Basis dicht unter der vorderen Brustwand, Spitze in der Hilusregion endigend, zeigt. Der untere Rand des Keiles berührt den Schatten des hochgezogenen Zwerchfelles, das nur in den dorsalen Teilen inspiratorisch tiefer tritt. (Tafelabb. 5.) Diagnose: Mittellappen-Pneumonie mit interlobärer Pleuritis exsud. zwischen Mittel- und Oberlappen. — 25. IV. Normale Temp., Puls 52. Dämpfung r. h. und r. v. noch deutlich; Atemgeräusch vesiculär abgeschwächt. — 2. V. Röntgenphotographie: Befund wie früher. — 5. V. Dämpfung r. h. u. stark aufgehellt, v. unverändert. — 10. V. 13. Dämpfung vorn unverändert, darüber immer noch bronchiales Atmen. Temperaturen normal. Entlassen.

Epikrise: Anamnese die einer verschleppten Pneumonie bei einem Steinhauer. Klinischer Befund zunächst der einer ungelösten Pneumonie des Mittellappens und unteren Teiles des r. Unterlappens. Nach der kritischen Entfieberung bleibt eine ausgedehnte Dämpfung im Bereiche der pneumonisch erkrankten Lungenteile zurück, die beim Fehlen von Bronchialatmen nicht mehr auf Infiltration bezogen werden kann. Der Röntgenbefund klärt die etwas unklare Situation. Die Dämpfung vorne bleibt bei normaler Temperatur und bei vollkommenem Wohlbefinden über 14 Tage bestehen und erklärt sich durch das Bestehenbleiben einer interlobären Schwarte und Verwachsung der Pleura diaphragm. mit der Pleura costalis der vorderen Brustwand.

Fall III. Steiert, 41 J. Am 20. I. 12 akut mit Frostgefühl, Husten, Brustschmerzen und Auswurf erkrankt. — 31. I. 12. Lungengrenzen an norm. Stelle, gut verschieblich. Überall voller Lungenschall, nur in rechter Supraclaviculargrube leichte Verkürzung. Unterhalb der r. Achselhöhle etwas Brummen, sonst normales Atemgeräusch. Temper. normal. Diagnose?

Röntgenbefund: Im r. Lungenfeld vom Hilus schräg nach oben außen ziehender bandförmiger Schatten, annähernd dem Verlauf des 3. I.-R. folgend. Untere Begrenzung bei annährend horizontalem Strahlengang scharf und leicht konkav eingebuchtet, obere Grenze etwas unscharf auslaufend (Tafelabb. 6). Dichte des Schattens medial am größten. Hilusschatten leicht vergrößert, sonst keine Anzeichen von Tbc. pulm. Die seitliche Aufnahme zeigt bei gleicher Höheneinstellung der Röhre einen annähernd dreieckigen Schatten, dessen untere schärfere Grenze von der Hilusgegend leicht abfallend zur Höhe des Ansatzes der 4. Rippe zieht, dessen obere Grenze etwas verwaschen ist. Die vordere Basis des Dreieckes erreicht nicht ganz die vordere Brustwand. (Tafelabb. 7.) R. Diagnose: Exsudat zwischen vorderem Teil des Ober- und dem Mittellappen.

1. II. 12. In r. Axilla leichte Schallabschwächung, am vorderen Rande an umschriebener Stelle verschärft-bronchiales Atmen und einzelne kleinblasige Rasselgeräusche. Temp. normal. — 3. II. In r. Axilla pleurit. Reiben, nur bei Rückenlage, in l. Seitenlage nicht hörbar. Probepunktion an erwähnter Stelle ergibt ½ ccm serosanguinolente Flüssigkeit. — 5. II. An der Punktionsstelle leichtes Ödem. Durchleuchtung: Schatten viel dünner geworden und nicht mehr so scharf abzugrenzen wie am 31. I. 12. — 8. II. Noch geringe Schallverkürzung in der r. Axilla, sonst keinerlei pathol. Befund. Die Platte zeigt jetzt außer einer leichten schleierartigen Trübung in Höhe der r. 3. Rippe einen am oberen Rande der 4. Rippe verlaufenden strichförmigen Schatten, entsprechend der früheren unteren Begrenzung des Exsudatschattens (Schwarte) und darüber eine netzartige zarte Trübung (Tafelabb. 8). Pat. wird als geheilt entlassen.

Bei einer Nachuntersuchung am 11. III. 13 ist auskultatorisch-perkutorisch absolut nichts, röntgenologisch (Tafelabb. 9) eine minimale Verschleierung mit netzartigem Charakter im 3. r. I.-R. und der erwähnte strichförmige Schatten noch schmäler und zarter als früher zu finden.

Epikrise: Da der Patient erst am 11. Tage nach akuter Erkrankung zur Aufnahme kommt, kann über die Art der Erkrankung nur gemutmaßt werden, daß es sich um Pneumonie gehandelt hat. Bei der Aufnahme zeigt der Pat. einen unklaren klinischen Befund, der erst durch die Röntgenuntersuchung als interlobärer Prozeß erkannt wird. Der fieberlose gutartige Verlauf spricht für ein rein seröses Exsudat, das innerhalb einiger Wochen vollständig resorbiert wird und nur eine schmale blattförmige Schwarte hinterläßt. Der Fall darf als Typus eines (wahrscheinlich) metapneumonischen serösen interlobären Exsudates angesehen werden.

Fall IV. Hoffmann, Georg, 25 J. Öfters Erkältungen und Luftröhrenkatarrh, zum letzten Male vor einem halben Jahre. Seit einigen Wochen wieder Husten mit Stechen r. auf der Brust, Mattigkeit und Nachtschweiße. — 21. XI. 12. Lungengrenzen an norm. Stelle, gut verschieblich. R. v. ab 4. I.-R. leicht gedämpfter Schall bis in hintere Axillarlinie, dort oberhalb des Dämpfung deutliche Tympanie. Innerhalb der Dämpfung abgeschwächtes Atemgeräusch; keine Nebengeräusche. Sputum spärlich, ohne Tbk.-Bacillen. Temp. 37,0 axill. — 22. XI. Röntgenbefund: Beide Spitzen leicht verdunkelt. Hilusschatten beiders. vergrößert, Lungenzeichnung im ganzen überall etwas verdickt. Der rechte Hilusschatten geht nach außen in eine flügelförmige Verdichtung über, die mit der Spitze die laterale Brustwand erreicht; bei Durchleuchtung von h. o. nach v. u. zeigt sie eine haarscharfe obere Grenze, die durch den 4. I.-R. vorn zieht, und verliert sich nach unten, allmählich in die verdickte Lungenzeichnung auffasernd. Einzelne verstreute dichte rundliche Herde. Zwerchfellbewegung normal.

(Tafelabb. 10.) Bei frontaler Durchl. und Aufnahme (Tafelabb. 11) erscheint die Verdichtung fast genau keilförmig, mit der Basis vorne der Brustwand in Höhe der 4. bis 6. Rippe anliegend, mit der Spitze in der Hilusregion endigend. Die obere Grenze des Schattens ist durch eine haarscharfe dunkle, sehr dichte Linie begrenzt. Die rechte Zwerchfellkuppe scheint in dieser Durchl.-Richtung bei tiefer Inspiration nicht genügend tief zu treten. Diagn.: Interlobäres Exsudat zwischen Ober- und Mittellappen.

Die stereoskopische Aufnahme läßt erkennen, daß der Schatten flächenförmig ist und von h. o. nach v. u. verläuft, ferner daß die erwähnten Einzelherde hinter demselben in der Hilusgegend liegen.

Befund bleibt in den folgenden Tagen annähernd der gleiche bei andauerndem Husten; nur vorübergehend Rasselgeräusche. Sputum uncharakteristisch, auch bei Anreicherung ohne Tbk.-Bacillen. Temperatur leicht subfebril.

7. XII. Röntgenbefund unverändert, Schatten vielleicht eher noch etwas dichter. — 13. I. 13. Platte. Dämpfung noch wie anfangs vorhanden, über derselben nur hier und da vereinzelte Rasselgeräusche, außerdem leicht abgeschwächtes Vesiculäratmen vorhanden. Immer noch viel trockener Husten.

Epikrise: In einem als leichte chron. Lungentuberkulose imponierenden Falle findet eine sonst nicht erklärliche Dämpfung r. v. mit Tympanie (Atelektase) ihre Erklärung durch das bei der Röntgenuntersuchung aufgedeckte interlobäre Exsudat. Dieses bildet sich während fast zweimonatlicher Beobachtung nicht zurück, so daß die Vermutung naheliegt, es könnte sich nicht mehr um Erguß, sondern um Schwartenbildung handeln. Als ätiologisches Moment kommt in diesem Falle nicht eine akute Erkrankung, sondern Tuberkulose in Frage.

Fall V. Ernewein, Johann, 55 J. Vor 1 Jahre im Anschluß an Erhitzung und kalten Trunk Stechen auf der Brust an verschiedenen Stellen. Seither viel trockener Husten, in letzter Zeit auch Auswurf. Schmerzen in allerletzter Zeit heftiger, vor allem rechts. — 9. V. 12. Aufnahme. Temp. 37,5 axill., Atmung 24. Lungengrenzen: R. v. ob. Rd. 5. Rippe, h. 10. Br.-W., nur wenig verschieblich.

Linke Spitze leicht gedämpft, r. v. 2. bis 3. I.-R. neben dem Sternum handtellergroßer Bezirk und anschließend nach außen schmaler Streifen auffallend tympanitisch, hinten in Höhe der Scapulaspitze leichte Dämpfung.

Atmungsgeräusch im ganzen rauh vesiculär, nur im gedämpften Bezirk leicht abgeschwächt.

Röntgendurchleuchtung und Platten: Lungen im ganzen etwas trübe. Hilusregion beiderseits fleckig; im 2. I.-R. rechts keine Infiltration. Die unteren Lungen. partien rechts werden von einem annähernd keilförmigen Schatten eingenommen, dessen Basis sich ans Herz anlehnt, dessen Spitze außen liegt. Die obere Grenze ist bei geeigneter Einstellung annähernd scharf, im 4. I.-R. verlaufend, die untere Begrenzung läuft verwaschen aus. (Tafelabb. 12.)

Die seitliche Aufnahme (L.-R.) zeigt einen breiten bandförmigen, annähernd gleichmäßig dichten Schattenzug, der vorn im phrenico-costalen Winkel dem Zwerchfell aufliegt und in der Hilushöhe endigt. (Tafelabb. 13.)

Zwerchfellbewegung r. beschränkt.

Diagnose: Interlobäres Exsudat zwischen Ober- und Mittellappen.

11. V. 12. Entlassung auf Wunsch.

Epikrise: Bei einem leicht fiebernden tuberkuloseverdächtigen Patienten findet eine bandförmige tympanitische Dämpfung im 2. bis 3. I.-Raum vorne ihre Erklärung nicht durch eine in entsprechender Höhe liegende Lungenverdichtung, sondern durch eine röntgenologisch nachweisbare interlobäre Veränderung, die als Exsudat anzusprechen ist. Die Dämpfung oberhalb des Exsudates ist durch Kompressions-Atelektase

verursacht. Die Ätiologie darf in diesem Falle als tuberkulöse angesprochen werden.

Aus den vorstehend mitgeteilten Beobachtungen lassen sich zwei verschiedene klinische Formen von interlobärem Exsudat abgrenzen.

I. Das metapneumonische interlobäre Exsudat.

Fall I bis III zeigen zunächst das gemeinsame Moment des akuten pneumonieartigen Beginnes der Erkrankung. Das allgemeine Krankheitsbild ist in zwei von Anfang an beobachteten Fällen das einer leichten Pneumonie mit kritischer Entfieberung, im Fall I am 5. Kr.-Tag, im Fall II an einem nicht bestimmbaren Tage der Erkrankung. In beiden Fällen haben wir das charakteristische Sputum mit Pneumokokken als weitere Stützpunkte der Diagnose. Im Fall III kann die abgelaufene Pneumonie mit großer Wahrscheinlichkeit nur aus der Anamnese erschlossen werden.

Im Gegensatz zu den ziemlich charakteristischen anamnestischen und allgemeinen Krankheitserscheinungen stehen die wenig markanten auskultatorisch-perkutorischen Befunde, die nur in Fall II mit einiger Sicherheit die Pneumonie lokalisieren lassen. Es fehlt vor allen Dingen das wichtige Symptom des Bronchialatmens und des Crepitierens. Nach der kritischen Entfieberung bleiben Befunde bestehen, die sich mit der Annahme des Fortbestehens einer zentralen Verdichtung nicht decken, vielmehr an Stellen sich finden, wo überhaupt kein pneumonischer Prozeß lokalisiert sein konnte. Unter diesen Erscheinungen ist Dämpfung r. v. etwa von der Mammilla abwärts, in der Axillarlinie und über den unteren und mittleren Partien der hinteren Lunge die auffallendste. Die Dämpfung ist im allgemeinen mäßig stark, sie ist entweder selbst tympanitisch oder von tympanitisch klingenden Lungenpartien nach oben begrenzt. Die Röntgenuntersuchung zeigt die gedämpften Partien frei von Verdichtungen, charakterisiert sie vielmehr als Kompressions- oder Atelektase-Dämpfungen, indem sie gleichzeitig das komprimierend-dämpfende Moment, das interlobäre Exsudat erkennen läßt.

Verschieblichkeit der oberen Dämpfungsgrenze scheint ein weiteres diagnostisch verwertbares Zeichen zu sein. Sie wird von Gerhardt[4]) und Seufferheld[15]) erwähnt, und zwar reichte in beiden Fällen die Dämpfung der vorderen Brustwand bei aufrechter Körperstellung höher hinauf als bei Rückenlage. Man wird diese Erscheinung so erklären können, daß bei aufrechter Haltung das Exsudat sich etwas an die vordere Brustwand anlegt, bei Rückenlage dagegen etwas nach hinten fällt. Dabei muß man allerdings eine gewisse Verschieblichkeit des Ergusses voraussetzen.

Auskultatorische Befunde spielen eine geringe Rolle. Verhältnismäßig häufig findet man etwas Rasseln oder Reiben, manchmal auch leises Bronchialatmen im Bereich der Dämpfung vorne, noch häufiger, wie mir scheint, unterhalb der Achselgegend.

Die metapneumonischen Exsudate scheinen mit Vorliebe zwischen Ober- und Mittellappen lokalisiert zu sein, und zwar derartig, daß sie die beiden Lappen vorn ziemlich weit auseinanderdrängen, wie seitliche Röntgenaufnahmen zeigen. Bis zu einem gewissen Grade können sie demnach

doch wandständig werden und können daher wohl auch zum Teil als direkte Dämpfung zum Ausdruck kommen. Der Verlauf des Prozesses ist, wenn es sich um seröse Ergüsse (Fall I bis III und der Fall von Gerhardt-Seufferheldt[15]) handelt, ein gutartiger, ähnlich wie der des gewöhnlichen metapneumonischen pleuritischen Exsudates. Es erfolgt allmähliche Resorption ohne nennenswerte Störungen des subjektiven Befindens; höchstens verraten Hustenreiz und Brustschmerzen den noch vorhandenen Entzündungsreiz.

Der definitive Abschluß der Erkrankung erfolgt mit Hinterlassung einer interlobären Schwarte, auch Verwachsungen zwischen den Pleurablättern und mit dem Zwerchfell scheinen vorzukommen. Die verschiedenen Schwartenbildungen bedingen das Fortbestehen leichter Dämpfungen eventuell mit abgeschwächtem Atemgeräusch.

Zu energischem therapeutischen Eingreifen dürften die serösen metapneumonischen Exsudate keine Veranlassung geben. Daß sie eventuell punktiert werden können, zeigt die Beobachtung in Fall III.

Das interlobäre seröse Exsudat als Teil- oder Folgeerscheinung einer Pneumonie dürfte vermutlich häufiger sein, als bisher bekannt ist. Unter unseren nicht gerade allzu häufigen Fällen von Pneumonie sind es immerhin 3 in 2 Jahren. Vielleicht wird bei regelmäßiger röntgenologischer Untersuchung gerade der atypischen Pneumonien mit auffallenden perkutorisch-auscultatorischen Befunden sich eine größere Häufigkeit herausstellen. In diesem Sinne scheint mir der nicht seltene Befund einer interlobären Schwarte bei gesunden nicht tuberkulösen Lungen zu sprechen, den ich an ambulantem Material erheben konnte.

Über das metapneumonische interlobäre Empyem fehlen mir eigene Beobachtungen. Bei schwereren Allgemeinerscheinungen, unter denen natürlich Fieber die Hauptrolle spielt, sind die lokalen Erscheinungen und der Röntgenbefund wohl annähernd die gleichen wie beim serösen Exsudat, wenn es sich um die gleiche Lokalisation handelt, wie z. B. in dem von Gerhardt[5]) publizierten Falle. Für die Erkennung von Empyemen an anderen Stellen der interlobären Spalten gelten die bereits besprochenen Projektionsverhältnisse. Genaueste Lokalisation des Exsudates im Röntgenverfahren dürfte hier besonders bedeutsam sein, um die richtige Stelle für die Probepunktion und den eventuell notwendigen weiteren Eingriff zu finden. In dem Gerhardtschen Falle fiel die Probepunktion hinten unten — trotz vorhandener Dämpfung — negativ aus, gelang jedoch an einer Stelle vorn im 4. I.-R. dicht neben dem Sternum. Im allgemeinen wird man in der Axillarlinie in Höhe des 4. I.-R. am sichersten auf Erfolg rechnen können, weil hier die beiden Interlobärspalten rechts zusammenstoßen.

II. Das tuberkulöse interlobäre Exsudat und die interlobäre Schwarte.

Daß im Verlauf von Tuberkulose statt einer gewöhnlichen Pleuritis auch einmal eine interlobäre auftreten kann, ist nicht verwunderlich. Nach den Mitteilungen von Eißler scheint dieses Vorkommen besonders bei

Kindern nicht selten zu sein. Nach Eißlers und Rieders Angaben und nach meiner eigenen Erfahrung scheint wieder die Spalte zwischen Ober- und Mittellappen der Lieblingssitz des Exsudates zu sein.

Der Beginn der Erkrankung hat nichts Charakteristisches; Husten und Brustschmerzen weisen höchstens allgemein auf Pleuritis hin. Die Temperatur scheint durch den Prozeß selbst — vorausgesetzt, daß es sich um einen nicht eiterigen handelt — nicht wesentlich beeinflußt zu werden. Die vorhandenen leichten Erhöhungen können ebensogut durch das Grundleiden bedingt sein. Unter den objektiven Symptomen ist es wieder die Dämpfung r. vorne, vom 4. I.-R. abwärts bis in die hintere Axillarlinie reichend, eventuell nach oben von einem schmalen tympanitischen Schallfeld begrenzt, die auf das Bestehen besonderer Verhältnisse aufmerksam machen kann. Diese sind, soweit ich sie kennen gelernt habe, im Röntgenbilde genau die gleichen, wie beim metapneumonischen Exsudat.

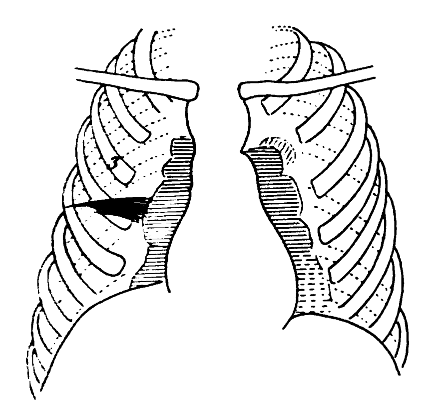


Abb. 18. Drüsen-Tuberkulose mit interlobärer Schwarte.

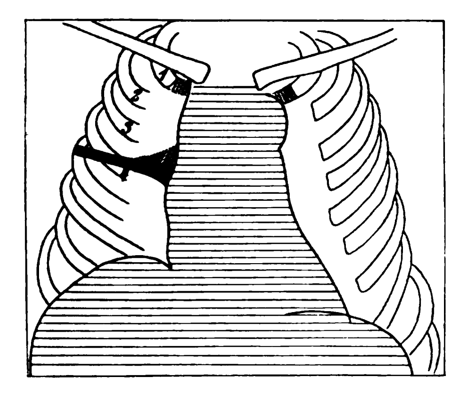


Abb. 19. Tracheal-Bronchial-Carcinom mit interlobärer Ausbreitung rechts.

Der Krankheitsverlauf während des Bestehens des Exsudates hat nichts Charakteristisches. Die Resorption erfolgt außerordentlich langsam, wie Fall II zeigt; vermutlich geht sie mit gleichzeitiger Entwicklung von Schwarten einher. Diese bleiben dann dauernd im Röntgenbild sichtbar und besitzen nach Eißler schärfere Konturen als der Schatten des noch floriden Exsudates. Sie stellen sich bei geeigneter Einstellung als scharfrandiger Strich dar, der meistens im 4. I.-R. quer durch die Lunge geht (Tafelabb. 14, die von einem Falle von miliarer Tbk. herrührt). Bei mehr senkrechter Projektion projizieren sie sich als mehr oder weniger scharfe Bänder oder Keile (Textabb. 18 von einem erwachsenen Patienten mit Drüsen-Tuberkulose stammend). Bei ungeeigneter Projektion können sie ganz „weggeleuchtet" werden, wie bereits Freund und Eißler hervorgehoben haben, oder werden überhaupt übersehen.

Wenn man Gelegenheit hat, viele Tuberkulöse zu durchleuchten und einmal das Bild der interlobären Schwarten kennt, trifft man sie recht häufig an. Nach meiner Erfahrung müßte daher das interlobäre tuberkulöse Exsudat viel häufiger sein, als wir bis heute wissen. Die anatomisch-

pathologische Statistik gibt uns über die Häufigkeit keinen Aufschluß, da die Schwarten bei der üblichen Sektionstechnik wohl meistens übersehen werden und außerdem für den Pathologen wenig Interesse bieten.

Interlobäre Prozesse kommen übrigens auch bei anderen Erkrankungen der Lunge vor. So zeigt Textabb. 19 die interlobäre Ausbreitung eines Tracheal- und Bronchialcarcinoms, die unter meiner Beobachtung entstanden war. Es braucht daher der Befund der interlobären Schwarte nicht unter allen Umständen mit Sicherheit auf Tuberkulose hinzuweisen, um so weniger als, wie bereits erwähnt, auch metapneumonische Exsudate Schwarten hinterlassen können. Allerdings scheinen mir diese weniger dicht und ausgedehnt zu sein als die tuberkulösen.

Ob — von diesen Ausnahmefällen abgesehen — der Befund einer interlobären Schwarte stets mit Sicherheit auf Tuberkulose hinweisen darf, auch in Fällen, in denen sonst keine tuberkulösen Veränderungen der Lunge nachweisbar sind, möchte ich dahingestellt sein lassen. Für Kinder scheint es nach Eißler zuzutreffen, für Erwachsene hängt die Frage eng mit der Frage der Spezifität des pleuritischen Exsudates überhaupt zusammen, die hier nicht zu erörtern ist.

Als Kuriosum sei folgende Beobachtung hier eingefügt, die Herr Prof. Wenckebach in der Groninger Klinik gemacht hat und die er mir liebenswürdigerweise zur Verfügung gestellt hat.

30jähr. Patientin, seit 13 Jahren viel mit Auswurf hustend. Im rechten Unterlappen Bronchektasien. Da alle interne Therapie versagt hatte, wird Pneumothoraxbehandlung versucht, die aber wegen Verwachsungen vollkommen fehlschlägt. Bei der nun folgenden Operation (Resektion von 2 Rippen hinten unten) wird absichtlich die Pleura abgesucht und man entdeckt dabei eine Lufthöhle zwischen 2 Lungenlappen — interlobärer artefizieller Pneumothorax zwischen Ober- und Unterlappen. Die Röntgenaufnahme (Tafelabb. 15) zeigt sehr hübsch die interlobäre Blase, deren obere Kuppel im stereoskopischen Bilde ventral, deren Boden, as Exsudat enthält, dorsal liegt.

Anfangs schöner therapeutischer Erfolg, der aber nicht lange anhält, obwohl noch ein paar weitere Luftblasen eingelassen werden, die im Röntgenbild deutlich sichtbar sind.

Später nochmalige Resektion von 2 Rippen mit nachfolgender Kompression (Tafelabb. 16). Seither (über 2 Jahre) vollständiges Verschwinden aller Symptome.

Die merkwürdige noch nie beschriebene Beobachtung zeigt, daß offenbar die Lappen unter Umständen nur wenig fest aneinander haften, so daß in den Pleuraraum eindringende Luft, wenn sie infolge Verwachsungen an ihrer Ausdehnung gehindert wird, die Lappen auseinanderdrängen und sich interlobär ansiedeln kann.

Anhangsweise mag hier kurz besonderer Lokalisationen von pleuritischen Schwarten im Röntgenbild gedacht werden. Die Röntgenbilder von Schwarten nach gewöhnlichen pleuritischen Exsudaten sind zu bekannt und zu typisch, um weiter besprochen zu werden. Auch die Bilder von Schwarten abgesackter Exsudate an verschiedenen Stellen der Brustwand,

z. B. in der Axillargegend, sind im allgemeinen leicht zu deuten. Wenig bekannt, jedenfalls kaum beschrieben, sind die seltenen Bilder, wie sie durch Exsudate oder Schwarten zwischen Pleura pulmonalis und Pleura mediastinalis hervorgerufen werden. Bilder wie das in Tafelabb. 17 wiedergegebene, scheinen mir für solche Lokalisation typisch zu sein.

Differentialdiagnose.

Trotz des im ganzen prägnanten Röntgenbefundes kann die Diagnose des interlobären Exsudates gegenüber anderen Erkrankungen gelegentlich sehr schwierig sein. Von solchen kommt in erster Linie die Pneumonie in Frage, wenn es sich um Fälle mit wenig ausgesprochenem auskultatorisch-perkutorischem Befund handelt. Das geht bereits aus den mitgeteilten Fällen I bis III hervor, bei denen meines Erachtens eigentlich nur der Befund der frontalen Röntgenaufnahme entscheidend nach der Richtung des Exsudates spricht. In folgendem Fall scheint mir umgekehrt der Röntgenbefund zugunsten der Pneumonie zu sprechen.

Sch. 39 J., Steinbrecher.

1901 Pneumonie, 1908 fièvre typh.

14. V. 11. Akut mit Husten, Schüttelfrost und Brustschmerzen erkrankt.

15. V. 11. Rubiginöses Sputum. Lungengrenzen gut verschieblich, h. u. beiders. tymp. Schall und Ronchi sibil. bei normalem Stimmfremitus. Nur in der r. Hilusgegend entfernt bronchiales Atmen.

16. V. 11. R. h. im unteren Teil des Oberlappens Zeichen von Infiltration.

17./18. V. 11. Krit. Entfieberung bis 35,8 (5. Kr.-Tag).

20. V. 11. R. axillar etwas Dämpfung, sonst kein path. Befund. Röntgenbefund (Tafelabb. 18): R. flügelförmiger Schatten mit scharfer konkaver Begrenzung nach unten im 3. I.-R., nach oben unscharf auslaufend, bei Hochstellung der Röhre sich nicht verschmälernd, bei seitlicher Durchleuchtung nicht schräg und bandförmig verlaufend. Lungen im ganzen trübe (Steinbrecher). Diagn.: Residuen von zentraler Pneumonie im unteren Teil des r. Oberlappens gelegen.

Erst recht dürften pneumonische Infiltrate im Mittellappen bei mangelhaften klinischen Erscheinungen gelegentlich zur Annahme von interlobären Ergüssen führen.

In zweiter Linie können, wie Kraus bereits betonte, Infiltrate tuberkulöser Natur, namentlich wieder im unteren Teile des Oberlappens, event. mit interlobären Prozessen verwechselt werden. Ungleichmäßige Dichte des Schattens und Fehlen ganz scharfer Begrenzungslinien bei entsprechender Röhrenstellung sprechen in solchen Fällen für Tuberkulose und gegen interlobäres Exsudat.

Den größten diagnostischen Schwierigkeiten wird man vermutlich bei abnorm gelagerten abgesackten Empyemen begegnen. Hierher gehört der bereits mehrfach erwähnte Fall Ottens und folgender Fall von Lehmann und Stapler[8]).

Klin. Diagn.: Pleuritis r. h.; Probepunktion anfangs positiv, später im 7. I.-R. in hinterer Axillarlinie negativ. Kritischer Temperaturabfall mit Husten und schleimigem Auswurf. Bei späterer Röntgenuntersuchung kleines Sinus-Exsudat.

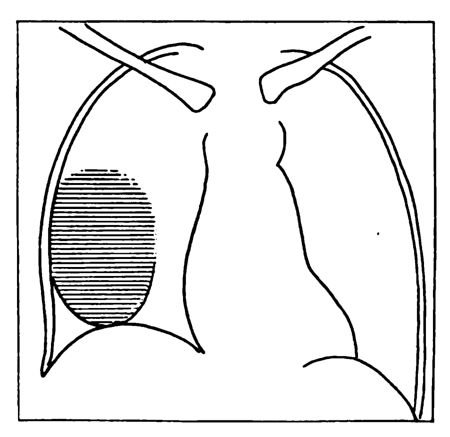


Abb. 20 (nach Lehmann-Stapler).

Der anfangs erhobene Röntgenbefund (Textabb. 20) ließ zwischen der Annahme Tumor, Cyste und Absceß schwanken. Der Befund zeigt viel Ähnlichkeit mit dem Ottenschen Fall. Ich möchte aus dieser Ähnlichkeit und aus der rundlichen Begrenzung nach unten zu auch in diesem Falle annehmen, daß es sich nicht um ein gewöhnliches abgekapseltes, sondern um ein Exsudat zwischen Mittellappen und Unterlappen gehandelt hat, das einerseits nach der Lunge, andererseits nach der Pleura zu durchgebrochen ist.

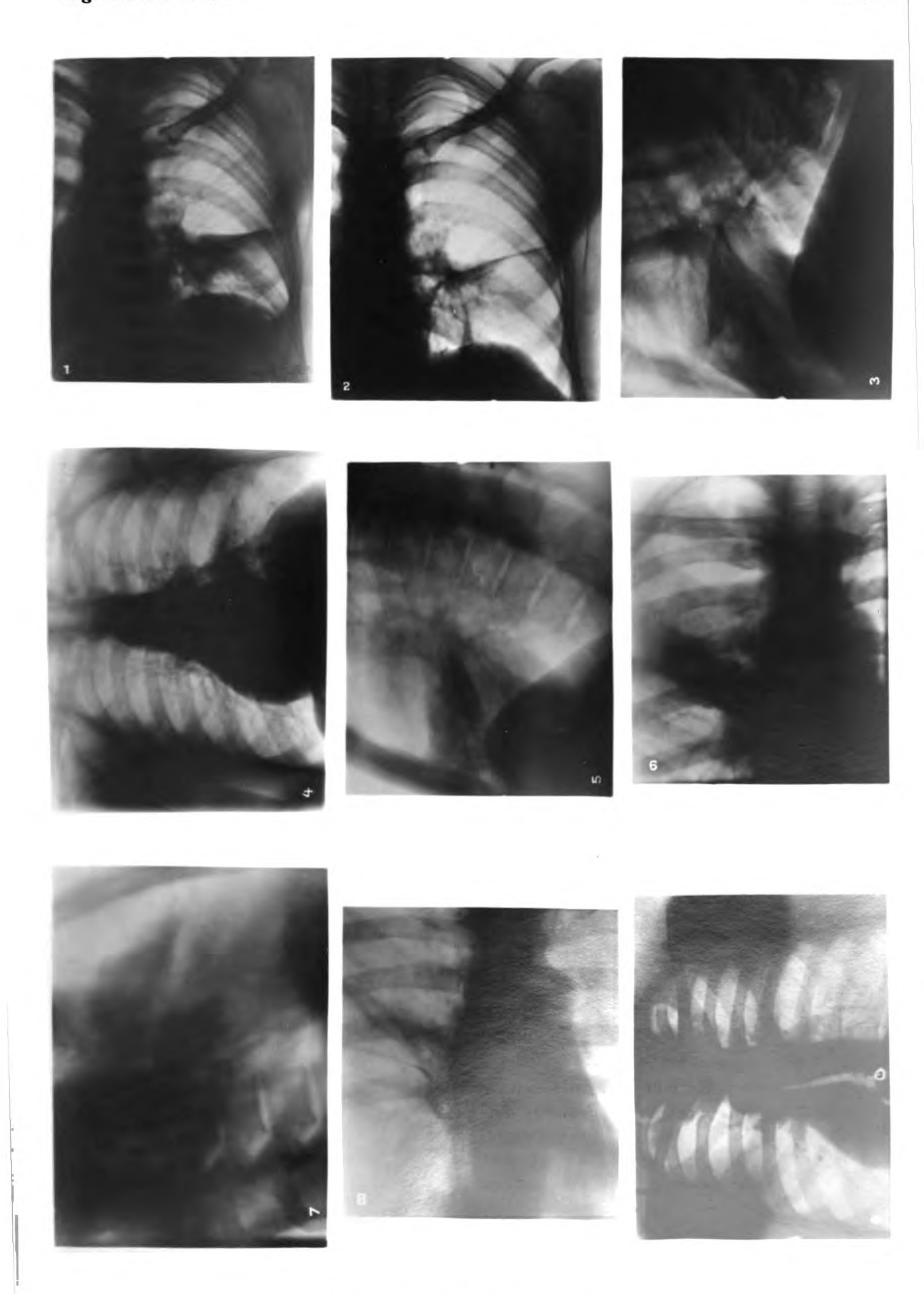
Für die Differentialdiagnose solcher Fälle möchte ich außer auf die bereits erwähnten Charakteristika noch einmal auf die Anwendung frontaler und besonders stereoskopischer Röntgenaufnahmen hinweisen. Der gleiche Rat gilt bei der Abgrenzung gegenüber anderen Prozessen, unter denen Cysten (Echinokokkus!) und Abscesse in erster Linie in Frage kommen.

Zusammenfassung.

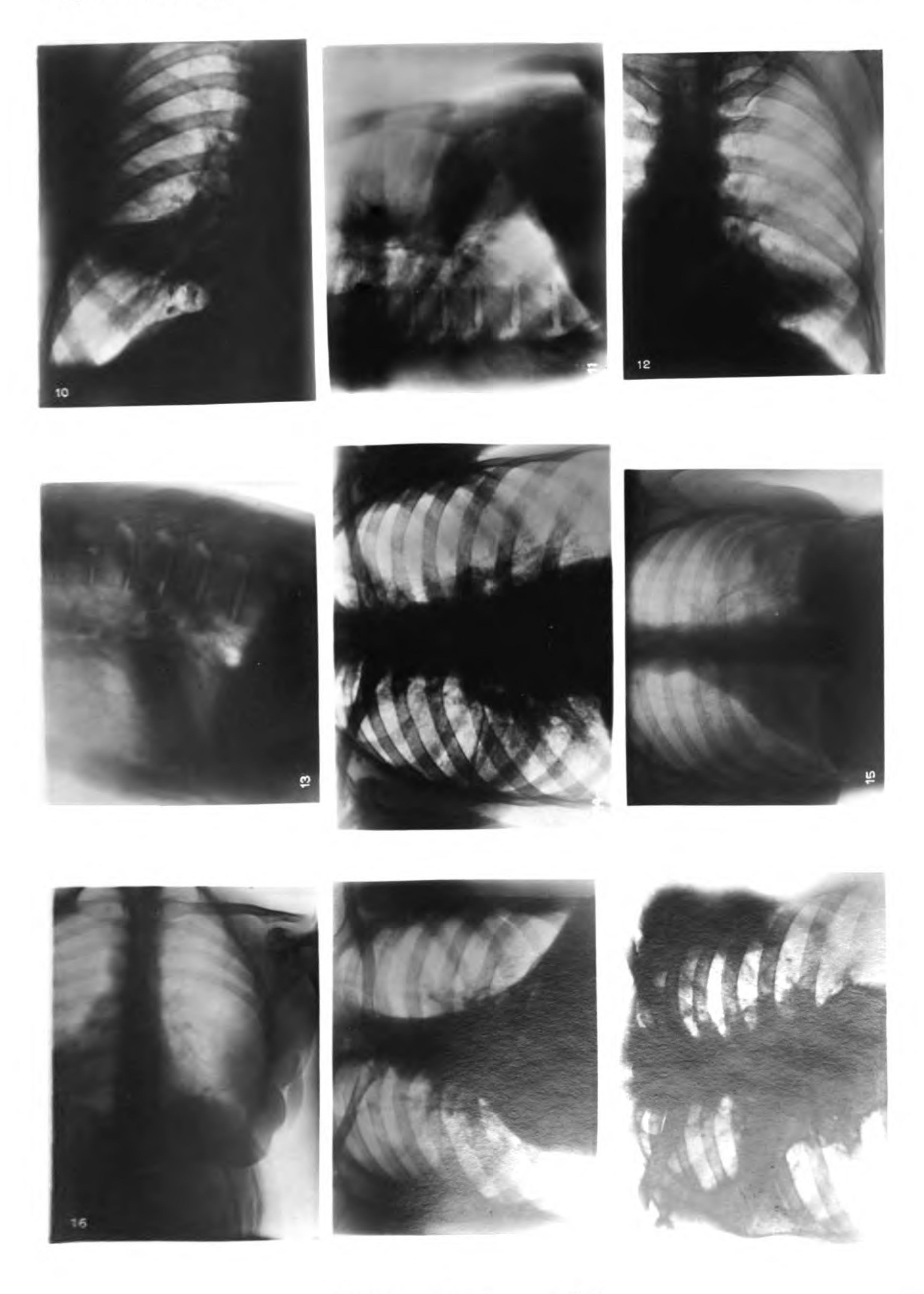
Das interlobäre Exsudat läßt sich mit Hilfe der alten Untersuchungsmethoden vermutungsweise annehmen durch

a) bandförmige Dämpfungen entlang dem Verlauf der Interlobärfurchen;
b) tympanitische Dämpfungen basaler Lungenteile, besonders im Bereich des Mittellappens, die im übrigen weder die Charakteristika pneumonischer Infiltrationen noch pleuritischer Exsudate aufweisen, sondern als Kompressions-Atelektase zu deuten sind. Eventuell zeigt die obere Dämpfungsgrenze Verschieblichkeit bei Lageweehsel.
c) auffallende Diskrepanz zwischen teilweise schweren (pneumonischen) Allgemeinerscheinungen und spärlichen auskultatorisch-perkutorisceden Befunden.

Es läßt sich mit annähernder Sicherheit diagnostizieren, wenn bei Vorhandensein der genannten Symptome eine Probepunktion am oberen Rande der Dämpfung (oder in der Axillargegend) positiv ausfällt oder unter Nachlaß vorhandenen Fiebers plötzlich reichliche seröse oder eiterige Sekretion auftritt (Durchbruch).



Verlag von Julius Springer in Berlin.



Verlag von Julius Springer in Berlin.

Das interlobäre Exsudat läßt sich **frühzeitig und sicher erkennen** mit Hilfe der Röntgenuntersuchung an

a) typischen Schattenfiguren, die bei dorso-ventraler Durchleuchtungsrichtung und geeigneter Röhrenstellung mindestens an einer Seite scharfe Begrenzungslinien zeigen müssen und sich bei Veränderung der Röhrenstellung in charakteristischer Weise verändern;

b) typischen Schattenfiguren bei frontaler Durchstrahlung, die ziemlich genau dem Verlaufe der Interlobärspalten entsprechen müssen;

c) stereoskopischen Aufnahmen, die den flächenförmigen Charakter und die Neigung des typischen Schattens erkennen lassen.

Interlobäre Exsudate und Schwarten lassen sich im allgemeinen unterscheiden, namentlich wenn man den Verlauf des Prozesses verfolgen kann.

Außer akuten, wohl meistens metapneumonischen fieberhaften Exsudaten gibt es mehr chronische, subfebril oder fieberlos verlaufende Prozesse, die tuberkulösen Ursprungs sind. Interlobäre Schwarten sind ein häufiger Nebenbefund im Röntgenbilde tuberkulöser Lungen.

Der Lieblingssitz des interlobären Exsudates ist die Spalte zwischen Oberlappen und Mittellappen.

Anm. Die nach Diapositiven reproduzierten Tafelabbildungen sind infolge verschiedenartiger Verwendung von Verstärkungsschirmen zum Teil seitenverkehrt.

V. Pathogenese und Klassifikation der milchartigen Ergüsse.

Von

S. Gandin-St. Petersburg.

Inhaltsübersicht.

Literatur.

1. Abderhalden, Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden.
2. Achard, Sur le sérum lactescent et l'ascite laiteuse non chyleuse. Bull. et mém. Soc. méd. des hôpit. de Paris 1896. S. 773.
3. Achard et Laubry, Ascite lactescente dans uns cirrhose atrophique. Ebenda. 1902. S. 295 bis 302.
4. — — Ascite lactescente. Cancer du colon et cancer secondaire du foie atteint de cirrhose alcoolique. Ebenda. S. 335 bis 340.
5. — et Loeper. Nach Achard zitiert.
6. Adler, M., Ein Beitrag zur Kenntnis der diabetischen Lipämie. Berliner klin. Wochenschr. 1909. S. 1453.
7. Apert, Un nouveau cas d'ascite laiteuse non chyleuse. Bull. de la Société anat. de Paris. 1897. S. 187.
8. Ascoli, Sui versamenti lattescenti non adiposi. Clinica medica italiana. **5.** 1900. Nr. 39. S. 375 bis 385.
9. Auspitz, Über die Resorption ungelöster Stoffe bei Säugetieren. Med. Jahrb. 1871.
10. Bachman, Zur Kasuistik des Chylothor. Med. Klin. 1906. S. 1050.
11. Ballman, Ein Fall von Ascit. adip. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1876. S. 275.
12. Bargebuhr, Über Ascit. chylosus und. chylif. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1893. S. 51.
13. — Chylöse und chylif. Ergüsse in Pleura- und Perikardialraum. Ebenda. 1895.
14. Bayer, Über chylös. Erguß in Brust- und Bauchhöhle. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **2.** 1897. S. 67.
15. Bergeret, Sur l'ascite huileuse. Journ. de l'Anat. et de la Physiol. norm. et path. **5.** 1873. IX.
16. Bernert, Über milchige nicht fetthaltige Ergüsse. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **49.** 1903.
17. Bogdanow, Von der direkten und indirekten Beteiligung von Eiweiß an der Bildung von Fett. Diss. Moskau 1909.
18. Boegehold, Über die Verletzungen des Ductus thorac. Arch. f. klin. Chir. 1883.
19. Boston, Chilous ascites with eosinoph. Journ.. of Amer. Med. Assoc. 1905. Nr. 7.
20. Bramwell, A case of Chyluria. Brit. Med. Journ. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1897. Nr. 39.
21. Brandenberg, Ein Fall von Chylurie mit Glykosurie. Deutsche med. Wochenschrift. 1909. Nr. 21.
22. Brasch, L'ascite chyleuse et tuberculose des gangl. mesenteriques. Ref. Gaz. hebdom. 1897. S. 527.
23. Bräuning, Weitere Untersuchungen über Verdauungslipämie. Zentralbl. f. d. gesamt. Phys. u. Path. 1909.

24. Brieger, Beitrag zur kl. Gesch. der carcin. Peritonitis. Char.-Ann. 8. 1883. S. 109.
25. — Berliner klin. Wochenschr. 1880. Nr. 28. (Vortrag.)
26. Burgess, A case of Chylous Ascites. Lancet. 1903.
27. Buschtala, Analyse der Punktionsflüss. in einem Falle v. traum. Chylothor. Zeitschr. f. phys. Chem. 67. Ref. Berliner klin. Wochenschr. 1910. S. 1465.
28. Carpi, Beitr. z. biol. Anal. d. chylif. Ergüsse. Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 33.
29. Castaigne, Contr. à l'étude des ser. lactesc. Arch. gen. d. med. 1897.
30. Ceconi, Sui versam. chil. e chiliformi. Il Morgagni. 1897.
31. — Clinica medica italiana. 1898.
32. — Über einen Fall von Ascit. chylos. Münchner med. Wochenschr. 1899. Nr. 15.
33. Chenu, Quelques consider. s. les serums lactescents. Thèse 1897.
34. Chomel, Sur une hydropisie du peritoine. Hist. de l'Acad. royale des sc. 1728. S. 12.
35. Christen, Zur Lehre von milch. Ascites. Originalmitt. Zentralbl. f. inn. Med. 1903. Nr. 7. S. 181 bis 182.
36. Cipollina, Versam. chilos e chylif. Gaz. degli osped. 1903. Nr. 42.
37. Clarkson, A case of chylif. ascit. Lancet. 1903. S. 960.
38. Corney and Mc Kibben, Chylif. ascit. Lancet 1903. S. 825. Auch Original: „Chylous ascites. Report of a case due to total occlusion of the thor. duct." Boston Med. and Surg. Journ. 1903.
39. Corselli e Frisco, Sulla patogenesi dell' ascite chiliforme. Riforma med. 1896.
40. — — Le asciti lattes. e la loro patogenesi. Ebenda. 1896.
41. Cottin, Zentralbl. f. inn. Med. 1912. Nr. 18.
42. Croom, On chylous ascit. with an illustrat. case. Lancet. 1900. S. 1791.
43. Czerny, Ein Fall v. Hydrops chylos. der Bauchhöhle. Münchner med. Wochenschrift. 1898.
44. Day, A case of chylous ascit. Med. News. 1897.
45. Debove, Récherch. s. les épanch. chylif. des cavités sereuses. L'union med. 1881. S. 1028, 1039.
46. Depoix, Contr. à l'étude d. épanch. chylif. du périt. Thèse de Paris. 1889.
47. Dietrich, Die Störungen des cellulären Fettstoffwechsels. Ergebn. d. allg. Path. u. path. Anat. Lub. u. Ostertag. XIII. Jahrg. 1908. Abt. 2.
48. Dock, Chylous ascit. and chylous pleurisy in a case of lymphocytome involv. the thor. duct. Amer. Journ. of Med. Sc. 1907. v. 134.
49. Dömmering, Ein geval von chylothorax traumaticus. Nederl. Tijdschrift v. Geneeskunde. 1907. Ref. Zentralbl. f. inn. Med. 1907. Nr. 27.
50. Doyon, Gautier et Morel, Lipolise dans le sang. Influence de l'alimentation. Compt. rend. biol. 62. Ref. Virch. H. Jahresb. 1. 1907. S. 182.
51. Ebstein, Über ascites chylos. Lehrb. d. spez. Path. v. Ebstein u. Schwalb.
52. Engel, Zur Kasuistik des exsudat. pleurit. pulsans et exs. pleur. adiposum. Deutsche med. Wochenschr. 1904.
53. Engelhardt, Untersuch. über d. Fettgeh. d. menschl. Blutes. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 70. 1901.
54. Erb, Ein Fall von Chyloth. bei einem Kranken mit hochgrad. Lymphangiekt. am linken Bein. Münchner med. Wochenschr. 1896. Nr. 5.
55. Erben, Die chemische Zusammensetzung d. menschlichen Chylusfettes. Zeitschr. f. phys. Chem. 30. S. 436.
56. Fellner, Chylothorax. Wiener klin. Wochenschr. 1907. S. 1522.
57. Finkelstein, Über Rupturen und Verletzungen des Ductus thocax. Botkins Krankenhaus-Wochenschr. (russisch). 1901.
58. Fraenkel, Zur Diagn. d. tuberkul. Meningitis. Berliner klin. Wochenschr. 1891.
59. — Zur Diagn. der Brusthöhlengeschw. Deutsche med. Wochenschr. 1891.
60. — Über prim. Endothelkrebs. (Lymphangitis prolifera) d. Pleura. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1892.

61. Frank, Ein Fall von europäischer Chylurie. Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 28.
62. Franz und Steyskal, Über das Wesen der europäischen Chylurie. Zeitschr. f. Heilk. 1902. Abt. f. inn. Med. 23.
63. Gaidukow, Bericht. d. deutsch. botan. Gesellschaft. 1906.
64. Gaultier, Essais pathogéniques d'une variété d'ascite graisseuse, du rôle probable du pancréas. Soc. de Biologie. 1906.
65. Ghedini, Sulla genesi della opalescenza nei versamenti pseudochilosi. Gaz. degli osped. 1906. S. 875.
66. Gobiet, Über operative Verletz. d. Duct. thorac. Wiener klin. Wochenschr. 1909. S. 816.
67. Guttmann, Berliner klin. Wochenschr. 1880. Nr. 29. (Vortrag.)
68. Grimm, Über einen Fall von Chyluria. Virchows Arch. **101.** 1888.
69. Groß, Ein Beitrag zur Kenntnis der pseudochyl. Ergüsse. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **44.** 1902.
70. Gueneau de Mussy, nach Jousset, Debove, Veil zitiert.
71. — Quelques considerations nouvelles sur la valeur de la pectoriloquie aphonique dans les épanchements pleuraux, suivies de deux observations de pleurisie purulente. L'union medicale. **22.** 1876.
72. Gumprecht, Über Lipämie. Deutsche med. Wochenschr. 1894. Nr. 39.
73. Hahn, Über chyloth. Ebenda. 1899.
74. Hammarsten, Lehrb. d. physiol. Chemie. 1904.
75. Hammelsfahr, Über einen Fall von doppels. Chylothorax traumaticus. Münchner med. Wochenschr. 1907. Ref. Zentralbl. f. Chir. 1907.
76. Handmann, Zwei Fälle von traumat. Chylothor. Münchner med. Wochenschr. 1899. S. 181.
77. Hartwig, Beitr. z. Kasuistik der Chyluscyst. Beitr. z. klin. Chir. **55.** S. 284. Ref. Zentralbl. f. Chir. 1908. Nr. 19.
78. Hasebröck, Analyse einer chylös. perikard. Flüssigkeit. Zeitschr. phys. Chem. **12.** 1888.
79. Havelburg, Über Filar. sanguin. und Chylurie. Virchows Arch. **89.** 1882.
80. Hectoen, Über Carc. duct. thor. Ebenda. **135.** 1894.
81. Henry, A case of pseudochylous ascites. New York Med. Journ. 1911. S. 1.
82. Hensen, Über die Zusammensetzung einer als Chylus aufzufassenden Entleerung aus d. Lymphfistel eines Knaben. Pflügers Arch. 1875. S. 94 bis 113.
83. Henßen, Ein doppelseit. traum. Chylothor. Münchner med. Wochenschr. 1899. S. 628.
84. Hertz, Observations on a case of chyluria, occuring in England. Guy's Hospit. reports. **61.** 1907.
85. Hinz, Über Chyluscyst. V.-Langenbecks Arch. **91.** Heft 3. Ref. Zentralbl. f. Chir. 1910.
86. Hirtz et Luys, Ascite chylif. au cours d'un cancer de l'estomac. Bull. et mém. Soc. méd. des hôpit. de Paris 1897.
87. Hnatek, Die nicht parasit. Chylurie. Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 17.
88. Hödlmoser, Chemische Unters. einer fetthalt. Ascitesflüssigkeit. Wiener klin. Wochenschr. 1898.
89. Hoffmann, Über den Eiweißgehalt d. Ascitesflüss. Virchows Arch. **78.** 1879.
90. Hoppe-Seyler, Handbuch d. phys.-chemischen Analyse. 8. Aufl. 1909. S. 644.
91. Jacobi, Die Fermente des Fettstoffwechsels in Tieren- und Pflanzenwelten. Handbuch d. biochem. Arbeitsmethod. von Abderhalden. **8.** 1910. Heft 1.
92. Joachim, Über die Ursache der Trübung in milchigen Ascitesflüssigkeiten. Münchner med. Wochenschr. 1903.
93. Jousset, Nephrite tuberculeuse avec hydrothorax et sérum lactescent. Bull. et mém. Soc. méd. des hôpit. de Paris 1896.
94. — Des humeurs opalescents de l'organisme. Paris 1901.
95. — et Troisier, Les granulations graisseuses des leucocytes du sang normal. Compt. rend. biol. **68.** Ref. V. H. Jahresb. **1.** 1907. S. 183.

96. **Jousset et Troissier**, Etude histo-chimique des serosités lactescentes. Soc. de biol. Séance 29 Juni 1907.
97. — — Cytologie des épanchements lactescents. Ebenda. Séance 20. Juli 1907.
98. **Kahn**, Sur un cas d'ascite chyliforme. Bull. méd. **1**. 1900. Nr. 28.
99. **Kamienski**, Über seröse Ergüsse in die serösen Höhlen des Körpers infolge eines Falles v. Ascit. chylos. bei einem Säuglinge. Jahrb. f. Kinderheilk. **41**. 1896.
100. **Ketly**, Über chyliforme Trans- und Exsudate im Anschluß zweier Fälle. Wiener klin. Wochenschr. 1907.
101. **Kirchner**, Ein Fall von rechtsseit. Chylothor. infolge von Ruptur des Duct. thor., nebst Statistik und Kritik der bisher bekannten einschlägigen Fälle. Arch. f. klin. Chir. **32**. 1885.
102. **Klebs**, Handb. d. path. Anat. 1869.
103. **Koblank und Pforte**, Hydronephrose mit chylusähnlichem Inh. und eigenartiger Wand. Virchows Arch. 1900.
104. **Koslowski**, Ein Fall der Ansammlung milchartiger Flüssigkeit in der linken Pleurahöhle. Russischer Arzt (russ. Wochenschr.). 1904.
105. **Konowalow**, Kritische Grenze von Lösungen und Opalescenz-Erscheinungen. Zeitschr. d. Russ. Chem. Gesellsch. 1902. (Russisch.)
106. **Krause**, Über Lipämie im Coma diabetic. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1906. Nr. 23.
107. **Kreidl und Neumann**, Ultramikroskopische Untersuchungen über das Verhalten der Caseinsuspension in der frischen Milch. Pflügers Arch. 1908.
108. **Kruse**, Über Chylangioma cavernosum. Virchows Arch. **125**. 1896. S. 488.
109. **Kümmel**, Demonstration eines Falles von Chylothor. Münchner med. Wochenschrift. 1898.
110. — „Chylothorax". Handb. d. prakt. Chir. von Bergmann u. Miculicz.
111. **Lambrior**, Deux cas de cirrhose atrophique à marche aiguë avec ascite chyliforme. Rev. de méd. 1905.
112. **Landolfi**, Un caso non comune di versamento peritoneale. Gaz. degli osped. 1904. Nr. 103.
113. **Lauquin**, De l'ascite chyleuse. Thèse de la faculté de Lion. Ref. Gaz. hebdomad. 1897.
114. **Legg**, Doppelseitiger traum. Chylothor. Münchner med. Wochenschr. 1899.
115. **Lehnhartz**, Mikroskopie und Chemie am Krankenbett. 1904.
116. **Leidhecker**, Über einen Fall von Carcinom des Duct. thor. mit chylös. Ascites. Virchows Arch. 1893.
117. **Lenoble**, Caractères semiologiques du caillot et du sérum. Thèse 1898.
118. **Leslie**, Chilous ascites due to peritoneal carcinoma. Edinb. Med. Journ. 1902.
119. **Lesniowsky**, Verletzungen des Duct. thorac. Ref. Zentralbl. f. Chir. 1900.
120. **Letulle**, Notes sur un cas d'épanchement chyliforme du peritoine chez un enfant de huit ans cardiaque asistolique. Rev. de méd. 1884.
121. — Nouvelle observation d'épanch. chylif. de l'abdomen chez un enfant. Ebenda. 1885.
122. **Leva**, Über alimentäre Lipämie. Berliner klin. Wochenschr. 1909. Nr. 21.
123. **Levy**, Über Chylurie. Ebenda. 1909. Nr. 31.
124. **Lestschinsky**, Ein Fall der Ansammlung (chylöser) milchartiger Flüssigkeit in der Bauch- und Brusthöhle. Russ. Arzt. 1906. Nr. 3. (Russisch.)
125. **Lindström**, Ein Fall von rechtsseit. Chylothor. infolge Zerreißung des Duct. thorac. Ref. Zentralbl. f. Chir. 1905. S. 1019.
126. **Lion**, Notes sur un cas d'ascite laiteuse non chyleuse. Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol. 1893.
127. **Littre**, Histoire de l'Académie royale des Sciences. 1710. S. 40 bis 42.
128. **Lotheißen**, Über Chylothorax. Ref. Zentralbl. f. Chir. 1907. S. 521.
129. **Luciani**, Physiol. des Menschen. **1**. 1905.
130. **Lücke und Klebs**, Beitr. zur Ovariotomie und zur Kenntnis der Abdominalgeschwülste. Virchows Arch. **41**.

131. Lüdke, Über Chylurie. Münchner med. Wochenschr. 1907.
132. Lukjanow, S., Über die Grenzen der cytologischen Erforschung unter normalen und pathologischen Bedingungen. Bull. d. XI. Kongr. russ. Naturforsch. u. Ärzte. S. 662. (Russisch.)
133. Masing, St. Petersburger med. Wochenschr. 1907.
134. Mauclaire, Deux cas d'ascite chyliforme. Arch. génér. de Chir. 1908. Nr. 7.
135. Menetrier et Gaucler, Cancer de l'estomac, du canal thoracique et des ganglions sousclaviculaires gauches; épanchements chyliformes des séreuses et généralisation cancéreuse par voie lymphatique rétrograde. Bull. et mém Soc. méd. des hôpit. de Paris. 1902. S. 897 bis 907.
136. Merklin, Ascite chyliforme et cirrhose atrophique du foie à marches rapides. Semaine méd. 1897.
137. Micheli e Mattirolo, Beitr. zur Kenntnis der pseudochyl. Ascitesformen. Wiener klin. Wochenschr. 1900.
138. — — Sui versamenti lattescenti non adiposi. Gaz. degli osped. 1901.
139. Milian, Les variétés macroscopiques de l'ascite chyliforme. Bull. et mém. Soc. anat. de Paris. 1900.
140. Milton, A case of chylothorax. Brit. Med. Journ. 2. Nov. 1907.
141. Minkowski, Über die Synthese des Fettes aus Fettsäuren im Organismus des Menschen. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1886.
142. Möhle, Beitr. zur Ascit. chylos. und chyliform. Diss. Greifswald 1896.
143. Moorhead, Chyliform ascitic fluid. Dubl. Journ. of med. Sc. 1907.
144. Morestin, Galactocele des bourses. Ref. Zentralbl. f. Chir. 1909.
145. Morton, Opera. 1. Genève 1753. Nach Jousset zitiert.
146. Mosse, Zur Lehre vom milchigen Ascites. Internat. Beitr. z. inn. Med. zu Leidens 70. Geburtstag. 2. 1902.
147. Munk und Rosenstein, Zur Lehre von der Resorption im Darm nach Untersuchungen an einer Fistel. Virchows Arch. 1891.
148. Munter, Schnittverletzung des Duct. thorac. Deutsche med. Wochenschr. 1899.
149. Muttermilch, Die chemischen und morphologischen Eigenschaften der fettigen Ergüsse. Zeitschr. f. klin. Med. 46. 1902.
150. Myers, Nach Franz und Steyskal zitiert.
151. Nagel, Handb. d. Physiol. d. Menschen. Ergänzungsbd. 1910. S. 78 bis 84.
152. Nathan-Larrier, Cancer sécondaire des voies chylifères; ascite chyliforme. Bull. méd. 1. 1900. S. 533 bis 535.
153. Nehrcorn und Kaposi, Ascites chylos. mit allgem. Hydrops. Beitr. z. klin. Chir. 43 Suppl. 1904.
154. Neißer und Bräuning, Über Verdauungslipämie. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. 4.
155. — und Derlin, Über Lipämie. Zeitschr. f. klin. Med. 51. 1904.
156. Neuenkirchen, Ein Fall von Chylothorax. St. Petersburg. med. Wochenschr. 1890.
157. Neumann, Über ultramikroskopische Blutuntersuchungen zur Zeit der Fettresorption bei Gesunden und Kranken. Wiener klin. Wochenschr. 1910.
158. — Über die Ultrateile des Blutplasmas. Ebenda. 1908.
159. Newcomb, A case of milk-like effusion into the peritoneal cavity. New York Med. Record. 1890.
160. Nichols and Phalen, The work of the board for the study of tropic. diseases in the Philip. Ref. Virch. H. Jahresber.
161. Nieuwondt and Rozenzweig, Notes on a case of milky ascitic fluid. Brit. Med. Journ. 1892.
162. Noël-Paton, zit. nach Munk und Rosenstein, Oppenheimer, Hammarstein u. a.
163. Nothnagel, Spezielle Pathologie und Therapie: „Ascites chylosus et adiposus" und „Chronische Leberentzündung".
164. Odenius und Lang, nach Munk und Rosenstein und Neumann zitiert.
165. Oeken, Ein Fall von Zerreiß. d. Duct. thorac. Ref. V. H. Jahresber. 1908.

166. Oppenheimer, Handbuch d. Biochemie. 1909. Kapitel 5 und 6.
167. Oppolzer, Allg. med. Zeitschr. 1861. Nr. 18 bis 19.
168. Ormerod, Specimen of milky or chylous fluid removed from the abdomen. Transact. of the pathol. soc. of London. 19. 1868.
169. Owen-Rees, nach Munk und Rosenstein, Pagenstecher, Oppenheimer u. a. zitiert.
170. Pagenstecher, Über Asc. chyl. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1902.
171. Pascheles und Reichel, nach Rotmann zitiert.
172. Pewsner, Ein Fall von pseudoch. Transs. in der Pleura. Arch. v. Podwyssotski. 1902. (Russisch.)
173. Petters, nach Franz und Steyskahl und Hertz zitiert.
174. Pick, Über besondere Strukturen in alten Eitertuben. Berliner klin. Wochenschrift. 1908. S. 1679.
175. Pickard, nach Rotmann zitiert.
176. Podwyssotski, W., Allgemeine Pathologie. 1905. S. 574 und 627. (Russisch.)
177. Poljakow, Syphil. Cirr. d. Leber und milchweiß. Ascites. Med. Rundschau. 1899. Nr. 12. (Russisch.)
178. — Von einem Fall pseudochyl. Ascites. Arch. Podwyssotski. 1902. (Russisch.)
179. Popham, Dubl. quart. Journ. of med. Sc. 1854. Nach Jousset zitiert.
180. Popow, L., Zur Frage von der Ansammlung milchartiger Flüssigkeit in der Brust- und Bauchhöhlen. Russ. Arzt. 1880. Nr. 6. (Russisch.)
181. Port, Ein Fall nicht parasitärer Chylurie mit Sektion. Zeitschr. f. klin. Med. 1906.
182. Pounds, A case of milky ascites fluid. Brit. Med. Journ. 1892. S. 629 (Anhang).
183. Poupy, Contrib. à l'étude des épanchements chyliformes de la plèvre. Thèse de Paris. 1898.
184. Predtetschenski, Chyluria nostras und ihre Ursachen. Arch. Podwyssotski. 8. 1899.
185. Quincke, Über fetthaltige Transsudate. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1875.
186. — Über die geformten Bestandteile von Transsudaten. Ebenda. 1882.
187. — Die Krankheit. der Gefäße. Ziemßens Handb. d. spez. Path. u. Therap. 6. 1876. S. 466 bis 488.
188. Rabinowicz, Über Ascit. chyl. und adipos. Diss. Freiburg 1887.
189. Raelmann, Neue ultramikroskopische Untersuch. Pflügers Arch. 1904.
190. — Eine neue Theorie der Farbenempfindlichkeit. Ebenda.
191. Reichenbach, Zur Kasuistik des chyl. Ascit. Virchows Arch. 1891.
192. Reiß, Über mult. Lympho- resp. Chylorrhoe. Arch. f. Derm. u. Syph. 87. Ref. Virchows H. Jahresb. 1907.
193. Renner, Chylus an Stelle von Bruchwasser bei eingeklemmtem Bruch. Berliner klin. Wochenschr. 1910. S. 1296.
194. Renvers, Über Ascit. chylosus. Ebenda. 1890. Nr. 14.
195. Rokitansky, Lehrbuch der pathol. Anat. 1856.
196. Rotmann, Über fetthaltige Ergüsse in den gr. serös. Höhlen. Zeitschr. f. klin. Med. 1897. Nr. 31.
197. — Unters. über den Zuckergeh. pathol. Flüssigk. Münchner med. Wochenschr. 1898. Nr. 6.
198. Rywosch, Über milch. getrübtes nicht fetthalt. Serum. Wiener med. Wochenschrift. 1901.
199. Sawadski, Zur Pathologie chyl. Transs. Klin. Samml. d. therap. Hosp.-Klinik d. Warsch. Univ. 1890. Heft 2. S. 133 bis 153. (Russisch.)
200. Sawjalow, Milchartiges nichtchyl. Transsud. Botkins Krankenh.-Wochenschrift. 1901. (Russisch.)
201. Sacquepée, Contr. à l'étude des ser. lact. Arch. gen. d. méd. 1902.
202. Sagumenny, Ein Fall pseudochyl. Pleuritis, Hydrothor. und Ascites. Med. Rundschau. 1903. (Russisch.)
203. Sainton, Un cas d'ascite lactesc. non chyleuse. Gaz. hebdomad. 1897.

204. Salkowsky, Zur Kenntnis der Chylurie. Berliner klin. Wochenschr. 1907.
205. Salle, Kasuist. Beitr. zur Kenntnis d. Chylur. Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 4.
206. Sarrazin, Diss. Göttingen 1893.
207. Sarwey, Ein Fall von retroperit. Chyluscyste. Münchner med. Wochenschr. 1898. S. 573.
208. Schmidt-Mülheim, Gelangt das verdaute Eiweiß durch den Brustgang ins Blut. Arch. f. Anat. u. Phys. 1877. S. 549.
209. Schramm, Ein Fall von Carc. d. Duct. thor. mit Ascites chylos. Berliner klin. Wochenschr. 1896. S. 955.
210. Schupler, Perikard. Pseudolebercirrhose. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1904.
211. Secrétan, Un cas d'épanch. chylif. du peritoine. Rev. méd. de la Suisse romande. 1887.
212. Senator, Über Chylurie mit chylös. Ascit. Char.-Ann. **10.** 1885.
213. — Ascites chylosus und Chylothorax dupl. Ebenda. **20.** 1895.
214. Schaw, Milky effus. occur. in serous cavities; with. rep. on a case of chylous ascit. and chyl. hydrothor. Journ. of pathol. and bacter. 1900.
215. Siegmund, Ein Fall von Chylurie. Berliner klin. Wochenschr. 1884. S. 150.
216. Simon, Ein Fall von rechtsseit. Chylothorax und Lymphangiectas. am linken Beine. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1900.
217. Smidt, Über einen Fall von chylös. Ascites. Zeitschr. f. klin. Med. 1881.
218. Smith, Can we diagnosticate obliter. of receptac. chyli. Ref. Zentralbl. f. Chir. 1900.
219. Sommer, Über Hydrops chylosus und chyliformis. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **87.** 1906. S. 87.
220. Souques, Ascite lactescente et cirrhose atrophique. Bull. et mém. Soc. méd. des hôpit. de Paris. 1902. S. 290.
221. Spaeth, Mesenteriale Chyluscyste, ein Ovarialcystom vortäuschend. Münchner med. Wochenschr. 1898. Nr. 34.
222. Speckert, Ein Fall von Chyluscyste. Ref. Zentralbl. f. Chir. 1905.
223. Stern, Chemische Untersuchung einer Ascitesflüssigkeit. Arch. f. pathol. Anat. u. Phys. 1880.
224. Stevenson, Milky fluids from the abdomen. Guys Hosp. Rep. 1872. S. 231.
225. Storoschewa, Von milchartigen Exsudaten. Ein Fall von zweiseitiger Chylothor. Russ. Arzt. 1908. (Russisch.)
226. — Ein Fall von Chylothorax, Chyloperikard. usw. Ebenda. 1909. (Russisch.)
227. Stradomski, Ein Fall von hydroth. chylif. in der linken Pleura. Russ. Arch. Podwyssotski. 1902. (Russisch.)
228. Strashesko, Zur Frage vom Pseudocirr. hepatis. Ebenda. 1901. (Russisch.)
229. Straus, Sur un cas d'ascite chyleuse. Arch. d. phys. norm. et path. 1886.
230. — Friedr., Ein Fall von einheim. Chylurie. Münchner med. Wochenschr. 1911. Nr. 51. S. 2765.
231. Strauß, Über osmot. und chem. Vorgänge am menschlichen Chylus. Deutsche med. Wochenschr. 1902. Nr. 37 und 38.
232. — H., Über Chylothor. tubercul. nebst Beiträgen zur chemisch-mikroskopischen Diagnose pathologischer Ergüsse. Char.-Annal. 1902.
233. — Zur Entstehung und Beschaffenheit milchähnlicher „pseudochyl." Ergüsse. Ebenda. 1903.
234. Stroh, Ascites chylos. bei einem Fall von Amiloidentartung kombin. mit Lebercirrhose und Schrumpfung. Ebenda. 1907.
235. Strzyzowsky, Zur Kenntnis der physikailsch-chemischen Eigenschaften milch. aussehender Ascitesflüss. Zeitschr. f. phys. Chemie. **58.** 1908 bis 1909. S. 92.
236. Stuertz, Eustrongylus gigas im menschlichen Harnapparat mit einseitiger Chylurie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **78.** Heft 5 und 6.
237. Tabora, Über Ascites chylosus. Deutsche med. Wochenschr. 1904. S. 1595.
238. Talma, Chirurg. Öffn. neuer Seitenbahnen für das Blut der Vena porta. Berliner klin. Wochenschr. 1900.

239. Taylor and Fawcett, A case of milky ascites in wich the opalsecence was not due to fat. Transact. of the clin. soc. London. 1905. S. 169.
240. Terrillon, Sur un cas d'ascite chyl. Bull. et mém. Soc. de Chir. de Paris. 1888. **14.** S. 627.
241. Thaden, Erguß von Blut und Chylus in die rechte Pleurahöhle. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1877.
242. Theilemann, Über einen Fall von Chylurie und der Nachweis des Nahrungsfettes im Harn mittels Jodipin. Diss. Halle 1905. Ref. V. Jahresb. 1906.
243. Thöle, Querdurchtrennung des Duct. thor. am Halse. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1901.
244. Tietze, Berliner klin. Wochenschr. 1910. S. 1296. (Diskussion.)
245. Tiling, Ein Fall von Ascites chylos. St. Petersburger med. Wochenschr. 1906. Nr. 36. S. 430.
246. Troisier, Histologie des épanch. lactesc. Compt. rend. 1907. S. 1151.
247. Turney and Shattock, A case of chylous pleuresy and ascites. Transact. of the path. soc. of Lond. **44.** 1893.
248. Ucke, Über Fettfärbung. St. Petersburger med. Wochenschr. 1908. S. 729.
249. Unverricht, Chylothorax. Handbuch Ebstein u. Schwalbe. **1.**
250. Vali, Ein Fall von Asc. chylos. ' Allg. Wiener med. Zeit. 1892. S. 73.
251. Vaquez et Esmonet, Ascite chyleuse vrai. Bull. et mém. Soc. méd. des hôpit. de Paris. 1900.
252. Variot, Ascite lact. et dichroique chez deux enfants, atteints de nephr. chr. Ebenda. 1900.
253. Veil, Etude sur la pathog. des ascites chylif. Thèse de Paris. 1882.
254. Verdelli, Sulle ascite chiliformi. Il Morgagni. 1894.
255. — Ancora sulle ascite chiliformi. Ebenda. 1897.
256. Vernage, Sur une hydropisie laiteuse. Hist. de l'Academie royale des sciences 1700. S. 11.
257. Zur Verth, Über Filariosis. Deutsche med. Wochenschr. Ref. Virch. H. Jahresb. 1908.
258. Virchow, nach Engel zitiert.
259. Waldvogel und Bickel, Beitr. zur Lehre von der Chylurie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **74.** Heft 5 und 6.
260. Wallis and Schölberg, On chyl. und pseudochyl. ascites. Quarterly Journ. of med. **3/4.** 1910/11. Oxford.
261. Weber, Münchner med. Wochenschr. 1897. Nr. 31. S. 867.
262. Weiß, Beitr. zur Kasuistik des Asc. chylos. Zentralbl. f. inn. Med. 1894.
263. — Virchows Arch. **22.** 1861.
264. Whitla, Chylous ascites. Brit. Med. Journ. 1885. 30. Mai.
265. Whyte and Gillespie, A case of chyl. transudat. into the pleural, pericardial and peritoneal cavities. Edinb. Med. Journ. **2.** 1897. S. 551.
266. Widal (de Cassis), Bull. de l'Acad. nat. de méd. 1847 bis 1848.
267. — et Merklin, Ascite lact. à leucocyte d'orig. lymph. Bull. et mém. Soc. méd. des hôpit. de Paris. 1900.
268. — et Sicard, Opalesc. et lactesc. du serum de certains albuminuriques. Ebenda. 1896.
269. Wiener, Spermakonien. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 25.
270. — Entgegnung auf Neumanns Mitteil. über die Ultrateilchen des Blutplasmas. Ebenda. 1908. Nr. 29.
271. Wiesinger, Ein Fall von Chylothor. Münchner med. Wochenschr. 1898. S. 408.
272. Wilson, Chylous and chylif. effusions into the serous sac; with a case. Amer. Journ. of Med. Sc. **130.** 1905. S. 629.
273. Winkel, Chylös. Ascit., bewirkt d. Parasiten. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1876.
274. Winkler, Über Hydr. chylos. Verhandl. d. Deutschen path. Gesellsch. 1898 bis 1899. S. 321.

275. Witlin. Zur Frage von den Verletzungen des D. thoracicus und von Fällen Chylothorax und Ascites chyl. usw. Charkower med. Zeitschr. 1909. S. 87. (Russisch.)
276. Witte, Chylöse Ergüsse. Diss. Halle 1901.
277. Wolff, Über einen milchw. Asc. bei Carcinom. Beitr. z. chem. Phys. u. Path. 5. 1904. Heft 3 bis 4.
278. Zdarek, Chemische Untersuchung eines chyluscyst. Inhalt. Zeitschr. f. Heilk. 1906.
279. Zypkin, Wiener klin. Wochenschr. 1906.
280. Schtscherbatschew, Von milchartigen Transsudaten. Arch. Podwyssotski. 1900.
281. Chelchowski, Zwei Zälle der Ansammlung milch. Flüssigkeit in der Pleurahöhle. Klin. Samml. d. therap. Hosp.-Klinik d. Warschauer Univ. 1890. Heft 2. S. 461. (Russisch.)

A. Einleitung.

In der therapeutischen Fakultätsklinik des kürzlich entschlafenen Prof. M. Wolkow an dem Medizinischen Institut für Frauen zu St. Petersburg hatten wir im Zeitraum vom Jahre 1906 bis 1912 Gelegenheit gehabt, 3 Fälle von sog. milchartigem Ascites zu beobachten; auch dank dem liebenswürdigen Entgegenkommen des Herrn Prof. A. Kadjan ist es uns gelungen, 2 Fälle rein milchartiger Flüssigkeit bei 2 chirurgischen Kranken einer genauen Prüfung zu unterwerfen.

Als wir uns dem eingehenden Studium der sehr reichlichen Literatur über milchartige Ergüsse widmeten, hatten wir Gelegenheit, die herrschende Theorie gewissermaßen zu ergänzen und auf experimentellem Wege zu untersuchen. Unsere Schlußfolgerungen hinsichtlich der Pathogenese und der Klassifikation der milchähnlichen Ergüsse und die allgemein anerkannten Ansichten sind demnach grundverschieden.

Die Dimensionen der vorliegenden Abhandlung lassen es nicht zu, die Opalescenz als physikalische Erscheinung einer längeren Erörterung zu unterwerfen. Wer sich dafür interessiert, findet Näheres darüber in den Lehrbüchern der theoretischen Physik, in der Abhandlung von Jousset*) und in unserer Dissertation**). An dieser Stelle genügt es, darauf hinzuweisen, daß die milchartigen resp. opalescierenden Ergüsse Emulsionen sind.

In der Literatur ist die Klassifikation vorherrschend, die 3 Gruppen von milchartigen Ergüssen unterscheidet: 1. die echt chylösen, die ihre milchige Beschaffenheit dem Gehalt an Chylus verdanken; 2. die chyliformen oder adipösen, deren milchartiges Aussehen durch Beitritt von emulgiertem Fett bedingt wird, das durch fettige Entartung der Zellensubstanz entstanden ist, und endlich 3. die pseudochylösen, wo nicht das emulgierte Fett die Opalescenz verursacht, sondern irgendeine andere „opalescierende Substanz“, deren chemischer Charakter noch nicht klar ist. Die beiden ersten Bezeichnungen rühren von Quincke her; er

*) Jousset, Des humeurs opalescents de l'organisme. Paris 1901.
**) S. Gandin, Zur Frage über Pathogenese der milchartigen Ergüsse. St. Petersburg 1912. Russisch.

ist der erste gewesen, der auf das Vorhandensein von fettfreien milchigen Ergüssen aufmerksam gemacht hatte, in denen die Opalescenz durch Eiweißmoleküle bedingt wird; jedoch erst seit dem Erscheinen der Abhandlung von Lion wird die Bezeichnung „nicht fetthaltige" milchige Ergüsse von den Autoren allgemein gebraucht.

Die erwähnte Terminologie ist nicht allgemein anerkannt. Von den neueren Autoren machen die einen (Lion, Hirtz und Luys, Kahn, Nathan-Larrier u. a.) keinen Unterschied zwischen den Bezeichnungen „chylöse" und „chyliforme"; andere (Poupy, Jousset, Milian, Mosse) beabsichtigen nur die Bezeichnung „chyliform" zu behalten, da sie den Ursprung der milchigen Beschaffenheit nicht vorausbestimmt; Talma bezeichnet mit „Ascites chylosus" eine derartige Flüssigkeit, die ihr milchiges Aussehen, nach seiner Meinung, dem Mukoid verdankt; Nothnagel, Lambrior, Boston, Landolfi, Carpi, Wallis und Schölberg u. a. machen gar keinen Unterschied zwischen adipösen und nicht fetthaltigen Ascitiden, indem sie beide im Gegensatz zu den echt chylösen bald als chyliforme, bald als pseudochylöse bezeichnen; endlich die beiden letzten Autoren behalten nur die Bezeichnung pseudochylös.

Im allgemeinen muß darauf hingewiesen werden, daß

1. Als chylöse von den Autoren gewöhnlich nur solche Ergüsse bezeichnet werden, deren milchiges Aussehen, ihrer Meinung gemäß, durch Beitritt des Chylus bedingt wurde; nur selten wurde diese Benennung dann angewandt, wo die milchartige Beschaffenheit, abgesehen von der Art und Weise ihrer Entstehung, zu bezeichnen war. In der französischen Literatur wird diese Bezeichnung fast gar nicht gebraucht, selbst von solchen Autoren, die das Vorhandensein der echt chylösen Ergüsse nicht leugnen.

2. Statt des Wortes „adipös", das Quincke empfiehlt zur Bezeichnung einer milchigen fettartigen Flüssigkeit nicht chylösen Charakters, sondern durch Beimengung von verfetteten Zellen entstandenen, ist in der deutschen und russischen Literatur der Ausdruck „chyliform" üblich. In der französischen, italienischen und englischen Literatur dient dieser Ausdruck zur Bezeichnung sowohl der echt chylösen, als auch der adipösen (nach Quincke) und sogar der nicht fetthaltigen milchähnlichen Ergüsse.

3. Unter pseudochylösen verstehen die Autoren, besonders die deutschen und russischen, gewöhnlich die nicht fetthaltigen milchigen Ergüsse; jedoch nicht selten wird dieser Ausdruck zur Bezeichnung auch der adipösen im Sinne Quinckes gebraucht, und in solchem Falle ist seine Bedeutung vollkommen identisch mit dem Ausdruck „chyliform" der französischen Schule.

Die meisten Autoren, die gezwungen waren, der Klassifikation von Quincke zu folgen, versuchten die dabei aufsteigenden Schwierigkeiten dadurch zu beseitigen, daß sie zum Ausdruck „gemischt" Zuflucht nahmen; es wurde also von ihnen der Ursprung der milchartigen Beschaffenheit sowohl auf die Beimengung von Chylus als auch auf das Vorhandensein der Produkte verfetteter Formelemente zurückgeführt. So haben Senator, Bargebuhr, Leidhecker beinahe die meisten der beschriebenen Fälle als gemischte chylös-adipöse angesehen. Jousset, Micheli und Mattirolo, Bernert, Joachim, Ketly u. a. gingen noch weiter, und von ihnen wurde das Vorhandensein von chylös-pseudo-

chylösen und adipös-pseudochylösen Ergüssen, also solcher, wo die milchartige Beschaffenheit ihren Ursprung teilweise dem emulgierten Fett des Chylus oder der Verfettung der Zellenelemente, teilweise der Anwesenheit einiger Substanzen verdankte, die in den angeblich rein nicht fetthaltigen Ergüssen das milchartige Aussehen hervorrufen.

B. Klinischer Teil.

Beobachtung 1.

I. Gr., 21 Jahre alt, auf die Klinik den 2. Januar 1906 aufgenommen. Großer Ascites, mäßiges Ödem und Klagen über Atembeschwerden und Herzklopfen während des Gehens, Gefühl des Druckes nach dem Essen, Durchfall.

I. Gr. ist in Petersburg geboren und hat daselbst sein Leben verbracht. Im 3. Lebensjahr soll Gr., nach der Aussage seines Vaters, etwa einen Monat lang am Ascites und an Vergrößerung der Leber gelitten haben, was spurlos verging. In der Folge war Patient stets gesund. Negiert, je eine Fiebererkrankung, Lues ,Bandwürmer, Alkoholismus oder Magen- und Darmleiden gehabt zu haben.

Vom jetzigen Leiden erzählt Patient folgendes. Im Juni 1903 ohne Allgemeinstörungen, fühlte er Schmerz im rechten Oberschenkel, der zugleich stark gerötet und heiß war. Diese Symptome verbreiten sich abwärts und haben ein Anschwellen des ganzen Beines zur Folge. Zwei Tage darauf spielt sich derselbe Prozeß auch auf dem linken Beine ab. Die Bewegungsversuche verursachen intensiven Schmerz, weshalb Gr. etwa 2 Wochen lang das Bett hütet. Temperatur wurde nicht gemessen. Die erwähnten Erscheinungen verschwinden allmählich, worauf für längere Zeit noch ein mäßiges Ödem der Unterschenkel bleibt, das bald ab-, bald zunimmt, ohne jegliche Gesetzmäßigkeit. Nach einem Jahr wiederholen sich alle Symptome in derselben Reihenfolge und mit derselben Intensität; nach Verschwinden des Schmerzes und der Röte bleibt wieder für einige Zeit mäßiges Ödem. Im folgenden Jahr (1905) analoge Erscheinungen in den Beinen, treten schon im März ein und verlaufen ganz ebenso wie die vorhergehenden Jahre, doch bereits im Mai bei allgemeinem Wohlbefinden bemerkt Gr. ein allmähliches Anschwellen des Bauches, ohne merkbare Beschwerden, abgesehen von Atemnot. Das Auftreiben des Bauches nimmt immer mehr zu, trotz der zweimonatigen Milchdiät, und im August 1905 konsultiert Gr. die Ärzte. Die letzteren sprechen von einer „tuberkulösen Lebervergrößerung“ und vom „Ascites“. Im November wird Gr. vom Militärdienst auf Grund des vorhandenen „Ascites“ befreit. Ambulatorische Behandlung (Herzmittel, Harntreibende, Kalomel und Milchdiät) bleibt nutzlos.

Klinische Untersuchung. Gr. ist mittelgroß, sieht sehr jung aus; der Bauch ist stark vorgewölbt. Bedeutende Abmagerung. Gesicht ödematös. Haut blaß, an den Unterschenkeln und Füßen ödematös, Panniculus adiposus fehlt beinahe gänzlich. Radial- und Temporalarterien sind schmal, etwas sklerosiert. Puls 80, normal. Lymphdrüsen nicht vergrößert.

Am Haupte und Halse nichts Pathologisches. Hochstand der unteren Lungengrenzen; bei der Auscultation der Lungen nichts Abnormes. Herzdämpfung nach aufwärts und nach beiden Seiten hin etwas vergrößert, abwärts verliert sich in der Dämpfung, die sich über dem ganzen Abdomen und den unteren Teilen des Thorax befindet. Der Herzstoß im 5. Intercostalraum fast in der Mamillarlinie. Töne rein; 2. Ton deutlich gespalten, was bei jeder Inspiration noch deutlicher hervortritt, besonders auf der Atemhöhe und beim Zurückhalten der Exspiration. Einsenkung an der Stelle des Herzstoßes wird nicht beobachtet. Pulsus paradoxus. Ascites bis oben. Der größte Umfang des Leibes 102 cm. Palpation des Abdomens schmerzlos. In Rückenlage wird durch Ballotieren der derbe, scharfe, schmerzlose Leberrand konstatiert, der in der Linie axil. d. ant. 7 cm unterhalb des Rippenbogens hervortritt. Temperatur 36,5°. Im Harn nichts Pathologisches, Stuhl halbflüssig; Bandwurmeier und Tuberkelbacillen nicht gefunden; ebenso fehlten sie auch im Sputum, das der Kranke jeden Morgen in geringer Menge expektoriert. Gewicht 64 kg.

6. I. 1906. Bei der Probepunktion wurden aus der Bauchhöhle 100 ccm Flüssigkeit entleert, die der Farbe und Konsistenz nach von der durch gleiche Menge Wasser verdünnter Vollmilch nicht zu unterscheiden war; geruchlos, stark alkalische Reaktion, spezifisches Gewicht 1005. (Die Befunde der mikroskopischen und chemischen Untersuchungen dieser Flüssigkeit, sowie auch aller andern, siehe unten.)

9. I. 1906. Punktion im 8. Intercostalraum rechts in der l. axil. post; es wurden 9 ccm Flüssigkeit entleert, ganz identisch mit der vom 6. I. 7 ccm ganz gleicher milchartiger Flüssigkeit wurden am 14. I. bei der Probepunktion im 9. Intercostalraum links zwischen der l. axil. med. und post. entleert; aus der ödematösen Haut der Lumbalgegend wurde ein Tropfen klarer, seröser Flüssigkeit gewonnen.

I. Gr. befand sich in unserer Behandlung bis zum 22. VIII. 1906. Infolge steter Ansammlung der Ascitesflüssigkeit haben wir während dieses Zeitraumes vier totale Entleerungen der Bauchhöhle und eine Reihe von Probepunktionen vornehmen müssen (s. Tabelle).

Erst im August ließ sich bei erhöhter Diurese eine Abnahme des Ascites beobachten: das Gewicht sank auf ca. 8 kg, der Umfang des Abdomens um 5 cm, Bauchdecken wurden etwas nachgiebiger, man konnte durch Ballotieren die obere Fläche und den Rand der Leber durchfühlen.

Patient erfreute sich die ganze Zeit eines guten Wohlbefindens und klagte nur bei maximaler Ansammlung der Ascitesflüssigkeit über Schwäche und Durchfälle.

Abgesehen von der Ab- und Zunahme des Körpergewichtes und dem Hochstand der unteren Lungengrenzen, sowie der Grenzen der Herzdämpfung, das mit den Schwankungen des Ascites und der Anasarka zusammenhing, wurden keine neuen Symptome seitens der inneren Organe während der ganzen Beobachtungszeit konstatiert.

Bei vielfachen Untersuchungen des Harnes und der Exkremente nichts Pathologisches. Von Arzneimitteln wurden angewandt, außer Eisen und As-Injektionen auch noch Kalium jodatum, Harntreibende (Diuretin, Theocin und Agurin), Laxantia (Kalomel, Inf. Sennae), Herzmittel (Digitalis und Adonis), Salicylpräparate u. a. Überdies nahm Patient 16 warme Moorbäder. Die Ergebnisse der angewandten Therapie sind zweifelhaft. Um sich zu überzeugen, daß bei den Probepunktionen (9. I. und 14. I.) der beiden Pleurahöhlen die milchartige Flüssigkeit tatsächlich aus denselben und nicht aus der Bauchhöhle gewonnen war, wohin die Nadel wohl dank dem hohen Stand des Zwerchfells eindringen konnte, wurden am 26. II., sofort nach der Entleerung des Abdomen (s. Tabelle) drei Probepunktionen in der Gegend der linken Pleurahöhle gemacht, alle drei ohne Resultat: 1. im 9. Intercostalraum in der lin. axil. post., 2. im 10. Intercostalraum in der lin. scapul. und 3. in demselben Intercostalraum in der Mitte zwischen den beiden genannten Linien. Endlich wurde am 28. II. eine Probepunktion der rechten Pleura im 9. Intercostalraum in der Nähe der lin. axil. post. vorgenommen; diesmal wurden 8 ccm einer klaren serösen Flüssigkeit entleert, die nur wenige Erythrocyten und Leukocyten, 5 pro Mille Eiweiß (nach Esbach) aufwies. Daraus konnte man schließen, daß die durch Punktionen am 9. I. und 14. I. gewonnene Flüssigkeit eigentlich nicht den Pleurahöhlen entstammte, sondern subdiaphragmalen Ursprung hatte.

Vom 22. VIII. des Jahres 1906 bis Ende Dezember 1907, also während etwa 16 Monaten, blieb Gr. daheim, so daß unsere Beobachtungen sich auf einige Hausbesuche beim Kranken beschränken mußten. Bis zum Frühjahr 1907 hatte der Ascites erheblich zugenommen, jedoch ohne daß bedeutende Änderungen im Allgemeinzustand des Kranken auftraten. Den Sommer des Jahres 1907 verbrachte Gr. im Kaukasus, wo er Dampfbäder nahm und Mineralwasser trank. Daselbst wurde auch zum erstenmal die Hämaturie und die Albuminurie (bis 4 pro Mille) konstatiert und eine ansehnliche Anzahl hyaliner, epithelialer und Erythrocytencylinder, sowie Erythro- und Leukocyten im Harn entdeckt. Dieselben Eigenschaften des Harns ergab auch unsere Untersuchung im September 1907, als Gr. nach St. Petersburg zurückkehrte. Ascites noch zugenommen. Überdies rechts vorne zwischen den 2. bis 4. Rippen wurde eine streifenartig gelegene Dämpfung konstatiert, die nach links und abwärts in die Herzdämpfung überging und direkt nach unten von der

Dämpfung des Abdomen durch eine Zone tympanitischen Schalles getrennt war; wo Dämpfung vorhanden war — abgeschwächtes Atmen.

Vom September bis Dezember 1907 dauert das Anwachsen des Ascites fort und am 28. XII. 1907, als er so stark zugenommen hatte, daß er dem Kranken die Fähigkeit, sich zu bewegen, raubte, trat I. Gr. wieder in die Klinik ein.

Nun wird über der ganzen rechten Hälfte des Thorax vorne Dämpfung konstatiert, die abwärts in die Bauch-, links in die Herzdämpfung übergeht. Die obere und linke Herzgrenze normal. Der 2. Ton ist wie früher gespalten, besonders während der Inspiration. Puls 80, rhythmisch; Atem 22. Eine mäßige Anzahl crepitierender Geräusche in den unteren Teilen der beiden Lungen und der äußeren Herzgrenze. Enormer Ascites. Durchfall. Harnmenge etwa 500 ccm, spez. Gewicht 1018, Hämaturie, Albuminurie, viele hyaline, epitheliale und Erythrocytencylinder. Abmagerung stärker als vor 1½ Jahren.

4. I. 1908 wurde aus der Bauchhöhle 17,500 ccm Flüssigkeit entleert (VII), wobei die nachbleibende Flüssigkeit höher als bis an den Nabel reichte. Die gewonnene Flüssigkeit ist bedeutend klarer als die, die im Jahre 1906 entleert wurde, sie hat bereits keine Ähnlichkeit mit der Milch und ist opalescierend mit gelblicher Färbung, dem Milchserum gleichend.

Sogleich nach der Entleerung der Abdominalhöhle wurden 2 Probepunktionen der rechten Pleura vorgenommen, an der Stelle der Dämpfung im 7. Intercostalraum in der lin. axil. ant. und im 9. Intercostalraum in der lin. axil. post., ergaben aber ein negatives Resultat.

Während dieser Beobachtungszeit sammelte sich der Ascites noch schneller an als in der ersten Periode (s. Tabelle). Deshalb wurde am 18. II. die Operation Talma (Herr Prof. Zeidler) ausgeführt, ohne wesentlichen Einfluß auf den Krankheitsverlauf und auf das schnelle Anwachsen der Ascitesflüssigkeit (s. Tabelle). Während der Operation konstatierte man, daß die Leber derb, granulös, etwas verkleinert ist, mit alten Narben; Perihepatitis, parietales Peritoneum injiziert; darauf Fibrinablagerungen, die man schichtenweis absondern kann. Die Darmschlingen selbst sind nicht verändert, Mesenterium verdickt, hat ein ödematöses Aussehen. Das Netz ist verkleinert und atrophisch.

Von klinischen Erscheinungen des letzten Zeitraums können wir hervorheben die stets vorhandene Albuminurie und Hämaturie, die sich nach jeder Punktion augenfällig verminderten und mit jedem Anwachsen des Ascites wieder zunahmen. Die wiederholten Blutuntersuchungen ergaben keine wesentlichen Abweichungen von der Norm, das Blutserum, das vor und nach der Mahlzeit dem Patienten entnommen und in Pasteurschen Pipetten abgestanden wurde, blieb stets klar.

Gr. kollabiert allmählich. Im Juni entwickeln sich die Symptome einer subakuten Peritonitis, es stellt sich das Fieber ein und Patient stirbt am 9. VII.

Sektion 18 Stunden nach dem Tode (Herr Prof. F. Tschistowitsch).

Auszug aus dem Protokoll: In der Bauchhöhle etwa 4500 ccm trüber, etwas rotgefärbter Flüssigkeit; die Darmserosa und das parietale Peritoneum fibrös verdickt, stellenweise trüb und stark hyperämiert. In der vorderen Gegend der rechten Pleurahöhle über 1 Liter gleicher Flüssigkeit wie im Abdomen. Die rechte Lunge unten und hinten mit der Thoraxwand fest verwachsen, die linke Lunge allseitig fest angewachsen. Das Herz gleichfalls mit dem Perikard überall verwachsen. Die Pleuren fibrös verdickt, stellenweis bis 1 cm Dicke, und stark ödematös. Das Herz nicht vergrößert. Aorta schmal. Milz vergrößert (15 × 10 cm), ihre Kapsel bedeutend verdickt, die Substanz etwas derb. Leber 24 × 15 × 15 × 9 cm; Kapsel bedeutend verdickt. Oberfläche etwas höckerig, Substanz etwas derb; die Lobuli verkleinert und ragen im Schnitt etwas hervor.

Nieren vergrößert, 14 × 5 die linke und 13 × 6 die rechte. Kapseln ließen sich leicht entfernen. Oberfläche glatt, Substanz angeschwollen, weich; Proc. vermiformis ganz von fibrösen Strängen verdeckt, verlängert. Im Lumen, ganz an der Spitze, ein Fischknochen in Form einer Gabel zu sehen.

Mesenterial- und Postperitonealdrüsen nicht vergrößert. Injektion der Lymphgefäße des Darmes und des Mesenteriums nicht vorhanden. Pankreas und Gl.

suprarenales nicht groß und ohne besondere Veränderungen. Vena porta überall frei, ihr Lumen nirgends verengt. V. cava inf. normal. D. thoracicus findet sich nicht vor.

Epicrisis: Peritonitis chr. fibrosa, serosa exsudativa et acuta fibrinosa. Pleuritis chr. adhaesiva bilateralis et serosa exsudativa dextra. Pericarditis chr. adhaesiva cum ossificatione partiali. (Synechia pericardii totalis.) Perisplenitis, perihepatitis chr. Hepatitis interstitialis gradus parvi. Cholecystitis catar. Hyperplasia chr. lienis. Nephritis parench. et haemorrhagica subac. Pyelitis catar., calculi pelvis d. incipientes. Degeneratio parenchymatosa et fusca myocardii. Oedema pulmonum. Gastroenteritis chr. et hyperaemia venosa mucosae tractus intestinalis. Corpus alienum' processus vermiformis et' periapendicitis chr. fibrosa. Anasarca extremitatum inferiorum, marasmus. Decubitus incipientes.

Histologische Untersuchung (Präparate wurden dem Prof. F. Tschistowitsch vorgelegt).

Leber: Starke Verdickung der Capsula fibrosa, die aus derbem faserigem Gewebe (mit geringer Anzahl Zellen) besteht, in den oberen Schichten hyaline Degeneration. Aus der Kapsel ziehen sich ins Innere des Organs nach allen Richtungen hin dicke Stränge desselben faserigen Gewebes, die in den Zwischenräumen größere oder kleinere Gruppen der Leberlobulen bergen. Das Bindegewebe zieht sich zwischen den Lobulen hin, was daraus zu ersehen ist, daß daselbst neben den Arterien und Venen auch querdurchschnittene Gallencapillare enthalten sind. Die Leberbalken liegen voneinander entfernt, durch erweiterte und mit Blut gefüllte Capillare getrennt. Die Leberzellen in den Balken sind stellenweise verkleinert, mit Fett infiltriert, stellenweise sind Zellen vorhanden, deren Kern sich nicht färbt (Nekroseerscheinungen). Sowohl im Bindegewebe als auch im Lumen einzelner Gefäße finden sich Bakterienthromben. Perihepatitis, cirrhosis atrophica, infiltratio adiposa, hyperaemia venosa, necroses multiplices, embolia coccica.

Milz: Starke Verdickung der Kapsel und der Trabecule; Follikel normal; Pulpa mäßig hyperplasiert, stellenweise mit Bindegewebefasern. Die Sinus venosus mit Blut gefüllt, embolia coccica. Peripleuritis chr. fibrosa, hyperplasia chr. lienis, embolia coccica.

Nieren: Mäßige Entwicklung der faserigen Bindesubstanz, die die einzelnen Kanäle voneinander trennt; stellenweise Obliteration der Glomerulen; mäßige Anzahl der hyalinen Cylinder in den Kanälchen. Intensive Degeneration im Epithel der geschlängelten Kanälchen. Anschwellung, Absonderung, Nekrose. Das Lumen der Kanälchen stellenweise mit körnigen Massen ausgefüllt. Gefäße, besonders in der Marksubstanz, stark hyperämiert. Nephritis interstitialis chr. gradus levioris. Degeneratio parenchymatosa renum.

Pleura (rechts) fibrös verdickt; Endothelschicht nicht zu unterscheiden.

Allgemeine mikroskopische und mikrochemische Eigenschaften der Flüssigkeiten I bis VI.

Der Farbe und Konsistenz nach unterscheiden sie sich nicht von der 2- bis 3mal mit Wasser verdünnten Kuhmilch. Spez. Gewicht bis 1008.5 bis 1009,5; alkalisch.

Bei dauerndem Stehen und Zentrifugieren der Flüssigkeit teilt sie sich nicht in Schichten, aber es sammelt sich am Boden ein geringfügiges dunkelrotes Sediment. Wie auch beim wiederholten Filtrieren durch Papier, läßt sich dabei keine merkliche Veränderung im Aussehen der Flüssigkeit konstatieren. Beim Zusetzen der Osmiumsäure nimmt die Flüssigkeit sogleich eine intensiv schwarze Färbung an, nach Zusatz der gesättigten Alkohollösung des Sudans aber färbt sie sich intensiv rot, wobei die Färbung des Ergusses schneller und intensiver eintritt, als es unter denselben Bedingungen an gewöhnlicher Kuhmilch beobachtet wird. Wiederholtes Ausschütteln des Ergusses mit fortwährend erneuten Mengen des Schwefel-

äthers hellt dasselbe sehr langsam, aber vollständig auf, worauf man eine durchsichtige, etwas gelbliche Flüssigkeit erhält, die ihrem Aussehen nach von der serösen nicht zu unterscheiden ist; bei wiederholtem Ausschütteln der Vollmilch mit Äther gelingt ein vollständiges Aufhellen derselben viel leichter und schneller. Vorheriger Zusatz der Ätzlauge erleichtert nicht den Auflösungsprozeß des Ergusses durch Äther, wie man es an der Milch beobachten kann. Der Zusatz der Eisessigsäure „hellt" das Exsudat in demselben Maße auf wie der Zusatz des destillierten Wassers. Einfaches Kochen ruft keine Koagulation des Ergusses hervor; dieselbe tritt nur bei gleichzeitigem Zusetzen einer Säure ein, wobei ein gerinfügiger feinflockiger Bodensatz ausgeschieden wird; vom letzteren läßt sich eine ganz durchsichtige, farblose Flüssigkeit mit Eiweißspuren (Hellersche Reaktion) abfiltrieren. Das Filtrieren durch die Chamberlandkerze ergibt ein durchsichtiges, gelbliches Filtrat.

Die mikroskopische Untersuchung der Flüssigkeit zeigte eine geringe Anzahl von Leuko- und Erythrocyten und großen Endothelzellen mit gut erhaltenen Kernen; im Protoplasma einiger Zellen eine Menge von stark lichtbrechenden Körnchen; außerdem in jedem Tropfen der Flüssigkeit lassen sich 5 bis 10 Fetttröpfchen, 3 bis 5 μ groß, entdecken. Bei der Untersuchung mit Immersionsystem bemerkt man in jedem Gesichtsfelde sehr viel äußerst feiner, staubartiger, stark lichtbrechender Körnchen, mit der Brownschen Bewegung. In einem Tropfen der Flüssigkeit, zu dem eine gleichgroße Menge der 1proz. Osmiumsäure hinzugefügt worden ist, weisen diese Körnchen unter dem Mikroskop weder eine schwarze, noch eine schwarzbraune Färbung auf.

Ergüsse VII bis XII. Indem diese Flüssigkeiten denselben Grad der Milchartigkeit aufwiesen, unterschieden sie sich merklich voneinander durch ihren Blutgehalt (s. Tabelle) und von den Ergüssen I bis VI durch eine schwächere Opalescenz. Spez. Gewicht derselben 1009 bis 1012; R. alkalisch.

Wir werden uns auf die Beschreibung der Flüssigkeit VII beschränken.

Beim Stehen teilt sie sich nicht in Schichten, beim Zentrifugieren bildet sie einen kaum merklichen dunkelgrauen Bodensatz, der aus Erythro- und Leukocyten, einer geringen Anzahl von Endothelzellen mit großkörnigem Protoplasma und staubartigen, den oben beschriebenen analogen Körnchen besteht (50 bis 100 in jedem Gesichtsfeld; 500fache Vergrößerung). Gleichartige Körnchen und beinahe ebensoviele sind in dem Flüssigkeitstropfen auch ohne Zentrifugieren zu sehen. Das Verhalten der Flüssigkeit zu Ac. osmicum und Sudan ist dasselbe, wie das der Ergüsse I bis VI. In der oberen Schicht der zentrifugierten Flüssigkeit sieht man unter dem Mikroskop einzelne kleine Fetttropfen.

Um eine dem Aussehen nach dieser Flüssigkeit entsprechende „Milchartigkeit" zu erhalten, war es notwendig, zu der 2fach mit Wasser verdünnten Vollmilch noch das 14fache Volumen Wasser hinzuzufügen, d. h. die entleerte ascitische Flüssigkeit war nicht 2mal, sondern ungefähr 30mal durchsichtiger als die Vollmilch. Im übrigen war diese Flüssigkeit den sechs ersten ähnlich.

Ergüsse XIII bis XV. Die milchartige Beschaffenheit dieser Flüssigkeiten nahm allmählich ab, aber dieselben wurden immer trüber infolge der Beimengung der Fibrinflocken, in der Flüssigkeit XV auch des Eiters. Beim Stehen und Filtrieren verschwand die Trübung, aber die Opalescenz der Ergüsse wurde dadurch nicht beeinflußt.

Die Intensität der milchartigen Trübung (nach der oben beschriebenen Methode bestimmt) war ungefähr 8mal schwächer als in den Ergüssen VII bis XII, d. h. etwa 120mal schwächer als in der Flüssigkeit I und 240mal schwächer als die der Vollmilch. Um eine den letzteren Ergüssen eigene milchartige Trübung zu erhalten, war es genügend, zu 100 ccm einer 3proz. Kochsalzlösung 0,5 ccm der Vollmilch hinzuzufügen (woher man ein Gemisch mit 0,025 Proz. Fettgehalt erhielt).

Die Flüssigkeiten der letzten Punktionen waren sogar in einer 9 cm dicken Schicht halbdurchsichtig, in einem gewöhnlichen Reagensglas aber serös-trübe. Auch unterschieden sie sich noch dadurch, daß sie bei dauerndem Stehen im Kühlen schon nach Verlauf von 24 Stunden auf der Oberfläche eine weiße, rahmartige Haut von 1 bis 2 mm Dicke bildeten, wobei sie freilich nicht merklich durchsichtiger wurden. Unter dem Mikroskop erschien diese Haut aus einer Menge von staubartigen Körnchen und äußerst kleinen Fetttröpfchen zusammengesetzt. Ihre übrigen Eigenschaften unterschieden sich wenig von denen der vorhergehenden Flüssigkeiten, außer ihrer Fähigkeit leichter zu faulen (schon nach 6 Tagen).

Die Ergebnisse der chemischen Untersuchung der entleerten Flüssigkeiten sind in der Tabelle zusammengefaßt. Zu den dort vorhandenen Daten wollen wir noch folgendes hinzufügen:

1. Die Flüssigkeiten I und II, auf Mucoide untersucht, ergaben ein negatives Resultat.

2. In den Flüssigkeiten II und III wurde die Anwesenheit von Verbindungen des Lecithins mit Eiweiß in geringfügiger Menge konstatiert.

3. In den Flüssigkeiten II und III wurden Harnstoff und Harnsäure nicht entdeckt.

4. In den Flüssigkeiten II, III, VII, VIII und IX wurden Albumine und Globuline nachgewiesen. Die zwei ersteren enthalten eine bedeutende Menge von Albumosen und Spuren von Peptonen, die übrigen nur ein wenig Albumosen.

5. 200 ccm der Flüssigkeit IV wurden durch die Chamberlandkerze filtriert. Das vollständig durchsichtige, gelbliche Filtrat enthielt:

Trockenrückstand	1,255 Proz.
Eiweiß (Albumine und Globuline)	0,577 „
Ätherischer Auszug	0,130 „

Im Vergleich zur ursprünglichen Flüssigkeit zeigte dieses Filtrat: 41,7 Proz. Trockenrückstand, 44 Proz. Eiweißstoffe und nur 9,6 Proz. der im Äther löslichen Stoffe.

6. Dasselbe, was im Punkt 5, aber es wurde die Flüssigkeit X untersucht. 200 ccm ergaben 150 ccm eines vollständig durchsichtigen Filtrats. Eine vergleichende quantitative Eiweißbestimmung in der ursprünglichen Flüssigkeit zeigte, daß die Chamberlandkerze nur etwa 20 Proz. der Eiweißstoffe durchgelassen hatte.

Die Technik der Untersuchung ist in der Dissertation (S. 32 und 33) angeführt.

Resumé. Aus der Zusammenstellung des klinischen Verlaufs mit den Sektionsbefunden geht hervor, daß bei dem jungen Manne, der vielleicht einige angeborene Defekte besaß (schmale Aorta) und der, wie es

scheint, im 3. Lebensjahre einen Ascites durchgemacht hat, sich nach einer infektiösen, offenbar einer rezidivierenden Erysipelerkrankung eine subakute Polyserositis, d. h. ein entzündlicher, exsudativer Prozeß vieler seröser Häute, entwickelte und progressierte, dessen Ursprung es am natürlichsten wäre, mit der genannten Infektionserkrankung in Zusammenhang zu bringen.

Pathologisch-anatomisch kann der Prozeß in den Abdominal-, Perikardial- und Pleurahöhlen ungefähr in gleicher Weise zum Ausdruck (Typus der perikarditischen Pseudolebercirrhose von F. Pick), klinisch aber nahmen Erscheinungen seitens der ersteren die Oberhand; die Erscheinungen seitens der linken Pleura verliefen vollständig verborgen, in der rechten gaben sie sich nur durch die Ansammlung einer unbedeutenden Flüssigkeitsmenge kund, die zuerst in den hinteren (Punktion), darauf auch in den vorderen Abschnitten nachgewiesen wurde; was aber die Perikardialhöhle anbetrifft, so konnte man hier während der ersten Hälfte der Beobachtung das Vorhandensein der Flüssigkeit vermuten, auf Grund der bedeutenden Schwankungen in den Grenzen der Herzdämpfung bei Veränderungen der Körperlage und im Zusammenhang mit den Evakuationen des Ascites, wie auch in Hinsicht auf die besondern Eigenschaften des Pulses (P. paradoxus) und des Herzrhythmus. Im allgemeinen müssen wir hervorheben, daß bedeutende anatomische Verletzungen der serösen Brusthöhlen sich klinisch schwach geäußert haben, besonders im Vergleich zu den kolossalen Störungen der Lymphzirkulation in der Bauchhöhle.

Diese subakut und relativ gutartig verlaufende Polyserositis ging mit einer langsamen Erschöpfung einher, rief eine Reihe von anatomischen Veränderungen in den Organen hervor und schließlich, als sich eine neue Infektion hinzugesellte oder die früher dagewesene progressierte, führte zum Exitus letalis.

Aus den klinischen Besonderheiten dieses Falles ist folgender Umstand besonders beachtenswert.

Während der ersten Hälfte der Beobachtung gelang es uns, mittels Pleuralpunktionen in der Gegend des 9. Intercostalraums rechts und links zwischen l. l. axil. ant. und post. eine milchartige Flüssigkeit zu gewinnen. Die auf diese Weise erhaltene Flüssigkeit glich dermaßen der aus der Bauchhöhle entleerten, daß wir voraussetzten, sie sei subdiaphragmaler Herkunft. Um diese Voraussetzung einer Prüfung zu unterziehen, vollführten wir noch 6 Punktionen in den 7. bis 10. Intercostalräumen zwischen l. l. axil. ant. und scap. (je 3mal links und rechts), allerdings nicht in Anwesenhiet des Ascites, sondern sogleich (oder am 2. bis 3. Tage) nach der Evakuation. Unter diesen Bedingungen gelang es nur einmal, eine vollständig durchsichtige Flüssigkeit aus der rechten Pleurahöhle zu erhalten. Folglich können wir behaupten, daß es uns gelungen ist (bei bedeutendem Ascites), mittels der Punktionen beider Pleuren und dabei in Anwesenheit der durchsichtigen Flüssigkeit in der rechten Pleura, aus der subdiaphragmalen Gegend eine milchige Flüssigkeit zu erhalten. Sehr interessant, daß sogar die Sektion nicht feststellen konnte, ob sich mit der Zeit eine milchige Flüssigkeit in der einen oder anderen Pleura ansammelte (s. Protokoll), und trotz aller Bemühungen, diese Frage aufzuklären, blieb sie doch ungelöst.

Bei dauernder Beobachtung des Kranken versuchten wir irgendwelche Eigentümlichkeiten im Krankheitsverlauf ausfindig zu machen, die mit den zweifellos von der Beimengung des emulgierten Fettes ab-

hängenden Eigenschaften der Ascitesflüssigkeit in Zusammenhang gebracht werden könnten. Trotzdem wir die klinischen Verhältnisse der einzelnen Evakuationen genau studierten, konnten wir dennoch keinen Einfluß dieser oder jener Momente auf die milchige Trübung überhaupt und auf die Schwankungen in der Intensität derselben konstatieren. Desgleichen war es auch unmöglich, die Bedeutung für den Kranken einer anormalen Ausscheidung des emulgierten Fettes und besonders des Verlustes desselben bei den Entleerungen — eines, wie es scheint, sehr wichtigen und ungewöhnlichen Umstandes — klinisch zu beurteilen. Übrigens wird dieselbe Tatsache fast von allen Beobachtern derartiger Fälle auch hervorgehoben.

Das einzige, worauf wir in dieser Hinsicht hinweisen könnten, besteht darin, daß die Abnahme der milchigen Trübung der Flüssigkeit in der zweiten Hälfte der Beobachtung mit dem gegen diese Zeit progressierten Kräfteverfall resp. Hydrämie, d. h. mit einer bedeutenderen Verdünnung des emulgierten Fettes mittels der serösen Flüssigkeit, in Zusammenhang gebracht werden müßte.

In der Tat, während der ersten Hälfte der Beobachtung gelang es uns, mindestens zwei Perioden festzustellen, während derer wir mit Sicherheit eine spontane Verminderung des Ascites, resp. eine Besserung der Resorptionsbedingungen in der Abdominalhöhle konstatieren konnten. Zum Schluß der Beobachtung entwickelten sich offenbar, wie der klinische Verlauf gezeigt, und die Operation, späterhin auch die Sektion bestätigt haben, solche Veränderungen des Peritoneums, bei denen die Resorptionsbedingungen äußerst ungünstig wurden. Die Talmasche Operation übte auf die hier entstandenen Beziehungen keinen merklichen Einfluß aus und der Ascites kehrte nach jeder Evakuation sehr schnell wieder.

Wenn wir das Entstehen des milchigen Aussehens der Flüssigkeit in unserem Falle durch die Anwesenheit des Chylus im Ergusse erklären wollen, so muß die allmähliche Abschwächung der Milchartigkeit nicht dem Austreten in die Abdominalhöhle einer geringeren Menge oder eines nicht so fettreichen Chylus, sondern eher einer bedeutenderen Verdünnung desselben zugeschrieben werden, da die Resorption in der Abdominalhöhle fehlte.

Wir werden in der vorliegenden Arbeit zur Frage über die milchige Beschaffenheit der Flüssigkeiten unseres Kranken in Zusammenhang mit den andern Eigenschaften derselben — chemischen, mikroskopischen usw. — noch öfters zurückkommen müssen, weswegen wir hier nicht näher darauf eingehen wollen.

Beobachtung 2.

I. L., 42 Jahre alt, wurde am 18. XI. 1909 in die Klinik aufgenommen, beklagte sich über Übelkeit und Erbrechen nach Mahlzeiten, Druck und Schmerzen in der Gegend des Epigastriums, Appetitmangel, Verstopfungen, Zunahme des Leibes und Ödem der Beine. In bezug auf Vererbung Hinweise auf Tuberkulose vorhanden. Überstanden: Bauchtyphus und akute Polyarthritis. Lues und Würmer negiert. Von 20 bis zu 40 Jahren mäßiger Alkoholismus. 7 Monate vor Eintritt in die Klinik (im April 1909) wird eine Abnahme des Appetits, Schmerzen in der Gegend des Epigastriums und des Nabels bemerkbar; später kommen Verstopfungen, Aufstoßen,

Übelkeit und Erbrechen hinzu. Blut im Erbrechen und dunkle Exkremente waren nicht zu beobachten.

I. L. beanspruchte unsere ärztliche Hilfe im Juni 1909. Untersuchung: Vorwölbung der Gegend des Epigastriums und Resistenz in der linken Hälfte epigastrii. Bei der zweiten Untersuchung im August desselben Jahres gelang es uns, in der linken Hälfte epigastrii einen festen Körper zu durchtasten, dessen rechter Rand keine ausgesprochenen Grenzen aufweist. Von Mitte September tritt ein allmähliches Anschwellen des Leibes und Ödem der Beine ein.

Bei der Aufnahme in der Klinik am 18. XI. 1909 wurde allgemeine Erschöpfung, Anschwellung der Hals-, Axillar- und Leistendrüsen festgestellt. In beiden Pleuren eine geringe Menge Flüssigkeit. Herztöne dumpf. Im Abdomen freibewegliche Flüssigkeit (Stumpfheit und Fluktuation bis zum Nabel). Im linken Hypochondrium wird mittels Ballotieren das Vorhandensein eines harten Körpers mit einer leicht höckerigen Oberfläche und in medialer Richtung davon eine zweite, oberflächlichere Bildung von der Dichtigkeit eines Knorpels festgestellt; ein Zusammenhang zwischen den beiden Bildungen läßt sich nicht beobachten. Ausgesprochene Schwäche. Blut ohne wesentliche Veränderungen. Blutserum durchsichtig (2 bis 3 Stunden nach Genuß von Tee mit Milch). Im Harn und Exkrementen nichts Pathologisches. Erscheinungen der Stagnation und Gärung nicht vorhanden. Im Erbrechen Überreste unverdauter Speisen, die kurz vordem eingenommen wurden; keine Milch- und Salzsäure; Reaktion alkalisch.

I. L. blieb in der Klinik bis zum Tode (4. II. 1910), der unter Erscheinungen einer fortschreitenden Erschöpfung eintrat. Temperatur die ganze Zeit normal; Puls zu Beginn 60 bis 72, später ca. 100; gegen Ende der Beobachtung Atemnot (30 bis 35) und Husten. Diurese gering, Magen- und Darmerscheinungen (Erbrechen, Schmerzen, Verstopfungen) werden ausgesprochener, Flüssigkeit in der Bauchhöhle und den Pleurahöhlen nimmt zu; therapeutische Maßnahmen (Herzmittel, natr. salic., calomel., arsenic.) kraftlos; Erleichterung nur von narkotischen Mitteln.

Beim Kranken wurde eine Reihe von Probepunktionen der Brust (zwischen der 6. und 7. Rippe) und des Bauches, zweimal die Evakuation der Bauchhöhle und einmal die der linken Pleura vorgenommen: jedesmal erhielt man eine ganz gleichartige gelblich-trübe Flüssigkeit, und nur die letzten zwei Flüssigkeiten waren etwas hämorrhagisch.

Am 11. XII. 1909 wurden der Bauchhöhle 6000 ccm, den 22. I. 1910 4900 ccm einer mehr hämorrhagischen Flüssigkeit entnommen. Endlich wurden den 29. I., d. h. 6 Tage vor dem Tode, der linken Pleura 1050 ccm einer ebensolchen Flüssigkeit, wie die letzte, entnommen. Die erste enthielt 5 Proz., die letzte 6,6 Proz. Eiweiß (nach Rob. Stoljnikow). Spez. Gewicht ca. 1,025.

Die klinische Diagnose wurde wie folgt formuliert:

Neoplasma disseminatum. Tumor abdominis in regione epigastrica; peritonitis, pleuritis bilateralis (praecipue sin.). Status toxicus gravis progrediens, polyserositis haemorrhagica. Atrophia universalis exquisita.

Auszüge aus dem Protokoll der Obduktion (Priv.-Doz. G. Schorr).

In der Bauchhöhle ca. 2500 ccm trüber roter Flüssigkeit, spez. Gewicht 1023. In den beiden Pleuren je 700 ccm gleichartiger Flüssigkeit. Bauchfell mit kleinen knotigen Neubildungen besät. Die Lymphgefäße des Bauchfells, der beiden Pleuren und der Lungengewebe mit einer weißlichen Masse angefüllt, die bisweilen knotige Verdickungen bildet. Blutgefäße des Gekröses infolge der Veränderungen in den Lymphgefäßen kaum bemerkbar. Die Blutgefäße der Pleura makroskopisch nicht zu sehen; das lymphatische Netz klar zu unterscheiden. Die Lymphgefäße des Mediastinums, die Drüsen längs der Wirbelsäule und das retroperitoneale Zellgewebe sind durch Tumormassen infiltriert, die im Querschnitt eine gräulich-weiße Farbe und ziemlich dichte Konsistenz haben und wenig Abschabsel geben. Die Magenhöhle bedeutend verkleinert; Magenwandungen beinahe gleichmäßig verdickt und von der Neubildung infiltriert. Unweit vom Pylorus ist die Wandung der großen Kurvatur exulceriert. Der Magen ist an dieser Stelle mit dem Kolon und einem quer-

laufenden Strang, der das zusammengezogene und von der Neubildung infiltrierte Netz vorstellt, eng verbunden. Die Schleimhaut der übrigen Teile des Magens und des Darmes ist gelockert, hyperämisch und von zähen Schleimmassen bedeckt. In Leber, Milz und Nieren keine Metastase.

Diagnosis anatomica. Cachexia. Ulcus carcinomatosum primarium ventr. Infiltratio carcinomatosa gl. retroperitoneal. et mediastinal. Injectio carcinomatosa vasorum lymph. peritonei, pleurarum et pulmonum. Carcinomatosis peritonei. Atrophia fusca musc. cordis et hepatis. Atrophia simplex lienis et renum. Enterocolitis cat. chr.

Histologische Untersuchung (die Präparate wurden dem Priv.-Doz. G. Schorr vorgelegt).

Die Magenwandung ist von der Neubildung infiltriert, deren Zellen stellenweise fortlaufende Stränge zwischen den Schichten der Magenwandung bilden, an anderen Stellen aber nur Zwischenschichten aus einer Schleimmasse vorstellen, in der vereinzelt Zellengruppen von der Form eines Siegelringes vorkommen, deren Protoplasma mit Schleimtropfen angefüllt ist: ein typisches Bild für sogenannte Carcinoma mucosum.

In der Masse der Pankreas sind Knoten von alveolarem Bau aus gleichartiger Neubildung vorhanden, und letztere füllt in der Pleura und den Lungen das lymphatische Netz aus und wächst zum Teil in die Lungenalveolen hinein.

Die erhaltenen Flüssigkeiten waren so ähnlich, daß wir uns auf die Beschreibung der ersten von ihnen beschränken.

Flüssigkeit — 11. XII. 1909 — Nr. 1. Die frisch entnommene Flüssigkeit ist gelblich, trübe, nicht milchartig, mit klar unterscheidbaren Flocken. Beim Stehen bildet sich ein bedeutender Bodensatz und eine gleichartige Rahmschicht auf der Oberfläche, worauf die Flüssigkeit ganz durchsichtig wird. Bei Saaten auf Bouillon und Agar keine Bakterien.

Mikroskopisch: in dem Bodensatz der Flüssigkeit sowie in der Rahmschicht eine mäßige Anzahl von Leuko- und Erythrocyten und viele endotheliale Zellen, mehr oder weniger dicht mit stark lichtbrechenden Körnchen und Tröpfchen verschiedener Größe angefüllt. Nur in einigen solchen Zellen läßt sich ein Kern unterscheiden. Zuweilen kommen darin große Tropfen (2 bis 5) vor, die den größeren Teil der Zelle einnehmen. Die Umrisse dieser Zellen sind rund, gewöhnlich ohne Unterbrechungen. Ganz kleine, in der Flüssigkeit schwebende Körner haben sich nicht feststellen lassen. Es ist schwer zu sagen, ob solche Körner in dem Zellenstroma enthalten waren, denn die Zellen waren mit stark lichtbrechenden Fetttropfen verschiedener Größe dicht angefüllt.

Somit war die Trübung der Flüssigkeiten im vorliegenden Falle durch die Beimischung großer Mengen von Formelementen bedingt, unter denen die soeben beschriebenen großen Zellen vorwiegen, die mit den von Quincke als „Körnchenkugeln“ bezeichneten eine große Ähnlichkeit haben. Die darin enthaltenen größeren Tropfen erwiesen sich als Fetttropfen, denn Ac. osmicum und Sudan färbten sie intensiv schwarz resp. rot.

Wie soeben gesagt, bestand die Rahmschicht auf der Oberfläche vorwiegend aus „Fettkörnchenkugeln“. Bei der Betrachtung eines Tropfens dieser Schicht unter dem Mikroskop nach erfolgter Anpressung des Deckgläschens ließ sich eine Ähnlichkeit des mikroskopischen Bildes mit dem der Milch konstatieren, d. h. es kam eine Menge von freien Fetttropfen zum

Vorschein, die denen der Milch sehr nahe kamen*); dabei war, wie es sich herausstellte, ein Teil der Zellen zerquetscht. Nach energischem Durchschütteln der Rahmschicht (oder des Bodensatzes) im Reagensglas mit einigen Kubikzentimeter Exsudats ergab sich eine Mischung, die selbst makroskopisch der Milch ähnlich war; diese Ähnlichkeit wurde aber zum Teil durch das Hinzukommen der bernsteingelben Färbung des Exsudats verschleiert. Es wäre überflüssig, noch zu betonen, daß diese Mischung mikroskopisch ein Bild ergab, das demjenigen sehr nahe kam, das bei dem Aufpressen des Deckgläschens auf den Tropfen der Rahmschicht erhalten war.

Das Abstellen der Mischung, sogar ein dauerndes und im Kühlen, hatte keine vollständige, wenn auch eine bedeutende Abklärung derselben zur Folge, wobei man auch in diesem Falle eine Rahmschicht und einen Bodensatz erhielt. Beim Durchschütteln dieser Mischung mit Äther + KOH ergab sich eine durchsichtige Flüssigkeit mit einem geringen Bodensatz und darüber eine Schicht Äther, nach dessen Verdunsten etwas flüssiges gelbes Fett zurückblieb.

Es wurde der Versuch gemacht, das in der ersten ascitischen Flüssigkeit des Kranken enthaltene Fett quantitativ zu bestimmen. Zu diesem Zwecke erhielten wir einen Ätherextrakt (Soxhlet, 1 Woche) aus 200 ccm des Filtrats und abgesondert davon aus 50 ccm des auf dem Filter zurückgebliebenen Restes (in Form einer dicken Grütze). In dem ersteren befanden sich 11,276 g = 5,638 Proz. und in dem zweiten 4,086 g = 8,172 Proz. trockener Substanz. Die Menge des Ätherextraktes belief sich beim ersteren auf 0,033 g = 0,016 Proz., d. h. auf 0,8 Proz. der trockenen Reste, beim zweiten auf 1,17 g = 2,34 Proz. der untersuchten, resp. 28,6 Proz. der Trockensubstanz.

Somit bilden die im Äther löslichen Stoffe 28,6 Proz. der trockenen Überreste der Formelemente und nur 0,8 Proz. solcher Überreste von Flüssigkeiten, d. h. in den letzteren sind sie 36mal weniger zahlreich.

Diese Ergebnisse der chemischen und mikroskopischen Untersuchung lassen für keinerlei Zweifel Raum übrig, daß die Zellen große Mengen Fett in Form von kleinen Tropfen enthalten. Letztere gehen bei der mechanischen Zerstörung der Zellen in die Flüssigkeit über, die dabei nicht ein ausgesprochen milchartiges Aussehen erhält, d. h. keine dauerhafte Emulsion vorstellt.

Wenn wir uns den von uns erhaltenen Exsudaten zuwenden, möchten wir auf Grund der Ergebnisse der Obduktion die Frage klären, wodurch das ständige Vorhandensein von fettkörnigen Zellen in den Flüssigkeiten bedingt sein konnte.

Wir können übrigens nicht mit Bestimmtheit sagen, woher sie stammen: aus den carcinomatösen Lymphdrüsen oder -gefäßen, oder aber von der Oberfläche des Bauchfells, des Netzes u. a. m. Aus dem Schnitt der Lymphdrüsen des Bauches und des Mediastinums, die eine „ziemlich

*) Dieser Versuch ist bei Quincke in einem dem unsrigen ähnlichen Fall beschrieben.

dichte Konsistenz“ haben, ließ sich eine kleine Menge weißer Abschabsel erhalten, jedoch läßt sich die Behauptung nicht nachweisen, daß sie sich während des Lebens der Flüssigkeit beimischten. Es stach bei unserer Sektion folgende Besonderheit in die Augen: „injectio carcinomatosa vasorum lymphaticorum peritonei, pleurarum et pulmonum“; jedoch es fragt sich, ob wir sie mit den besonderen Eigenschaften unserer Flüssigkeit in Zusammenhang bringen können. Wir finden dafür keine genügenden Gründe.

Auf Grund des oben Gesagten wollen wir folgendes besonders erwähnen:

1. Das Vorhandensein in Ergüssen, die kein milchartiges Aussehen haben, von überaus großen Mengen „Fettkörnchenkugeln“ mit einem ziemlich bedeutenden Fettgehalt;

2. eine bedeutende Änderung in den Chyliferen und pleuralen Lymphgefäßen, wobei von einem Hervortreten des Chylus nicht die Rede sein kann, und

3. das Fehlen von ausgesprochenen Änderungen in den kleinen Blutgefäßen der Bauchhöhle und der Pleurahöhlen, unter gleichzeitigem Vorhandensein darin von ausgesprochen hämorrhagischen Exsudaten.

Beobachtung 3.

Der Patient P. G., 60 Jahre alt, gelangte den 28. XI. 1910 in die Klinik mit bedeutendem Ödem der Beine, sowie Ascites, die sich, nach der Behauptung von P. G., bei ihm in der allerletzten Zeit entwickelt hatten. In der Anamnese nur Ileotyphus. Von 25 Jahren starker Alkoholismus; Lues entschieden negiert.

Objektiv: Bedeutende Ödeme der Beine und des Rumpfes; Ascites bis ganz nach oben; das Herz etwas nach links vergrößert, Töne rein. Arteriosklerose. Die unteren Grenzen der Lungen etwas nach oben verschoben. Mittels Ballotieren wird etwa 2 Finger unter dem Rippenbogen ein fester schmerzhafter Rand der Leber festgestellt. Milz läßt sich nicht durchfühlen. Mäßige Anämie. Das Serum des eine Stunde vor dem Mittagessen entnommenen Blutes ist ganz durchsichtig. Dasselbe war bei der Entnahme des Blutes 3 Stunden nach dem Mittagessen zu beobachten. Reaktion von Wassermann ausgesprochen positiv (Dr. P. Masslakovez).

Der Patient befand sich in der Klinik bis zum 28. I. 1911. Die ganze Zeit wurde sehr starke Albuminurie (6 bis 18,5 pro Mille) mit einer geringen Hämaturie, Pyurie und mit einem sehr armen Gehalt an Cylindern beobachtet. Spez. Gewicht des Urins 1009 bis 1015. Temperatur 36 bis 37°, selten bis auf 37,4°. Puls 70 bis 90. Atem 16 bis 24. Gewöhnlich mäßiger Durchfall. Unter sehr gutem Befinden nahm P. G. sehr rasch an Gewicht zu und zwar auf Kosten der Vergrößerung der Hautödeme und in geringerem Maße auf Kosten des Ascites. Der letztere nahm während der zweiten Hälfte der Beobachtung nicht ab, während die Ödeme beinahe ganz verschwanden (das Gewicht nahm um 22 kg ab).

Den 17. XII. wurden der Bauchhöhle 4100 ccm blasser, deutlich opalescierender, halbdurchsichtiger Flüssigkeit, spec. Gew. 1007 (15°), schwach-alkalisch entnommen. Abstehen, Filtration und Zentrifugieren verändern nicht das milchartige Aussehen der Flüssigkeit, das der Opalescenz der Vollmilch nach Beimischung von ca. 100 Teilen Wasser entspricht. Mikroskopisch vereinzelte Leuko- und Erythrocyten und endotheliale Zellen.

10 Monate nachdem P. G. mit einer bedeutenden Besserung die Klinik verlassen hatte, trat er den 25. X. 1911 wieder ein. Er behauptet, bis Mitte Oktober ganz gesund gewesen zu sein und gearbeitet zu haben, worauf die Ödeme der Beine, sowie der Umfang des Leibes wieder zunahmen. Mißbrauch mit Alkohol wie früher.

P. G. bedeutend abgemagert. Ödeme und Ascites schwächer als bei dem ersten Eintreten in die Klinik, im übrigen beinahe derselbe objektive Befund. Der klinische Verlauf unterschied sich wenig von dem vorjährigen. Nur waren die Durchfälle jetzt öfter und stärker und die Albuminurie geringer (2 bis 10 pro Mille). Auch dieses Mal verschwanden die Ödeme und der Ascites ging bis zur Höhe des Nabels zurück.

Den 19. XI. 1911 wurden mittels Probepunktion der Bauchhöhle etwa 200 ccm blasser, beinahe durchsichtiger Flüssigkeit entnommen, spez. Gewicht 1008, mit beinahe denselben mikroskopischen Eigenschaften.

Unter fortschreitender Abmagerung ging der Patient am 27. XII. 1911 zugrunde unter Erscheinungen einer bilateralen katarrhalischen Pneumonie.

Auszüge aus dem Obduktionsprotokoll (Priv.-Doz. G. Schorr).

In der Bauchhöhle, den beiden Pleuren und dem Perikardium eine geringe Menge durchsichtiger gelber Flüssigkeit. Bauchfell glatt, glänzend, normaler Dicke. Mesenterium reich an Fett. Seine Lymphgefäße unbemerkbar. Blutgefäße schwach mit Blut angefüllt. D. thoracicus hat das Aussehen einer sehr dünnen zusammengefallenen Röhre.

Diagnosis anatomica. Anasarca. Hydrothorax bilat., hydropericardium et hydroperitoneum gr. levioris. Emphysema et oedema pulmonum. Bronchopneumonia hypostatica purul. bilat. Hypertrophia ventr. sin. cordis. Athero-sclerosis. Cirrhosis atroph. et deformatio hepatis. Hyperplasia trabecularis lienis. Nephritis parench. chr. in stadio atrophiae. Cystitis catar. Colitis fibrinosa.

Histologische Untersuchung (die Präparate wurden Priv.-Doz. G. Schorr vorgelegt).

In den Nieren: chronische Glomerulo-Nephritis, Entwicklung des Bindegewebes, Obliteration einer Menge von Kanälchen, Degeneration im Epithel der geschlängelten Kanäle; Cylinder.

Milz: Verdickung der Kapsel und der Trabekuln, Aplasie der Follikel, Hyperämie der Pulpa, sklerotische Veränderungen in den kleinen Arterien.

Leber: typische annuläre atrophische Cirrhose.

Die Flüssigkeit bildete beim Zentrifugieren oder Stillstehen im Laufe von 24 Stunden bei der Temperatur des Laboratoriums keine Rahmschicht. Sogar bei einer 1000fachen Vergrößerung gelang es nicht, darin staubartige Körnchen zu bemerken. Jedoch nach 6tägigem Stehen im Kühlen ($+6^0$ C), wobei keinerlei Anzeichen eines Zerlegungsprozesses zu bemerken waren, kam ein dünnes (etwa 0,5 mm) weißes Häutchen zum Vorschein, das etwa die Hälfte der ganzen Oberfläche der Flüssigkeit bedeckte. Beim Versuche, dieses Häutchen mittels Pipette abzunehmen, stellte es sich heraus, daß an seinem Entstehen lockere Fibrinbündel beteiligt sind. Das Ausscheiden der milchigen Schicht hatte aber keine bemerkbare Abschwächung des milchartigen Charakters der Flüssigkeit zur Folge.

Mikroskopisch wurden im Häutchen staubartige Körnchen mit Brownscher Bewegung und vereinzelte rote Blutkörperchen festgestellt; größere Fetttropfen waren nicht vorzufinden. Makroskopisch nahm das Häutchen unter der Einwirkung von Osmiumsäure eine braune Färbung an, was von der Flüssigkeit selbst nicht gesagt werden kann.

Gleichzeitig mit der Bildung der Rahmschicht in Form des Häutchens kamen auf dem Boden der Flüssigkeit lockere rosenfarbige Gerinnsel zum Vorschein, die mikroskopisch aus Fibrinfäden bestanden, mit einigen Leukocyten, roten Blutkörperchen und Endothelzellen; dasselbe jedoch

ohne Fibrinfäden in dem dürftigen Bodensatz, der mittels Zentrifugierens der frisch entnommenen Flüssigkeit gewonnen wurde. In einigen Endothelzellen waren vereinzelte kleine Körnchen mit starker Lichtbrechung zu ersehen.

Chemische Untersuchung. Trockene Substanz 1,47 Proz., Eiweiß (Globuline und Albumine) 0,67 Proz., Ätherextrakt 0,02 Proz., Chloride 0,65 Proz., Phosphate 0,004 Proz. Zucker, Glykoproteiden, Harnstoff und Harnsäure nicht vorgefunden*). Die Filtration durch die Chamberlandkerze ergab eine ganz durchsichtige, wie Wasser farblose Flüssigkeit.

In einem Tropfen der von der Chamberlandkerze abgenommenen Masse wurde unter dem Mikroskop eine Menge ebensolcher Körnchen, wie in dem Rahmhäutchen vorgefunden.

Bei mehrmaligem Durchschütteln mit Äther der leicht mit Alkali versetzten Flüssigkeit trat, wenn auch nach großen Bemühungen, eine vollständige Klärung der Flüssigkeit ein.

Von unserem Standpunkt verdient der Umstand das größte Interesse, daß es in der deutlich opalescierenden, typisch „pseudochylösen“ Flüssigkeit nicht gelingt, unter dem Mikroskop staubartige Körnchen von zweifellos fettiger Konsistenz, wie das die Klärung der Flüssigkeit mittels Äther + KOH beweist, zu beobachten, während solche Körnchen in dem Rahmhäutchen, das sich bei andauerndem Aufbewahren der Flüssigkeit im Kühlen bildete, sowie in der Masse, die auf der Porzellankerze zurückblieb, in zahlloser Menge vorgefunden wurden. Deshalb können wir annehmen, daß die Verfasser in analogen Fällen das Vorhandensein von Körnchen ohne genügenden Grund verneint oder aber wenigstens nicht vorher alle Methoden für deren Entdeckung ausgenutzt haben.

Die klinische sowie pathologisch-anatomische Untersuchung des vorliegenden Falles gibt uns keinerlei Aufklärung über die Ursachen der Opalescenz des ersten ascitischen Transsudats, resp. der geringen Menge des darin gefundenen fein emulgierten Fettes, sowie über die Ursachen der vollständigen Abwesenheit dieses Fettes in dem zweiten Transsudat. Hier wollen wir uns mit dem Hinweis darauf begnügen, daß es uns gelungen ist, den fettigen Charakter der milchartigen Beschaffenheit des Transsudats zu konstatieren, in dem 0,02 Proz. Ätherextrakt enthalten waren.

Wir haben ferner zwei Flüssigkeiten von ausgesprochen milchartiger Beschaffenheit untersucht, die wir aus der chirurgischen Hospitalklinik des St. Petersburger Medizinischen Fraueninstituts erhalten hatten.

Im ersten Falle handelte es sich um die ascitische Flüssigkeit einer Kranken. S. Schtsch., 42 Jahre alt. Bei einer explorativen Laparotomie (Prof. A. Kadjan, den 6. XII. 1908) wurden in der mit einer großen Menge milchiger Flüssigkeit angefüllten Bauchhöhle in dem Lig. latum, im hinteren Douglas, im Mesenterium, in den serösen Häuten des Dünndarmes, sowie auf der Oberfläche der Leber erbsengroße krebsartige Knoten (histologische Untersuchung) und außerdem eine derbe höckerige, taubeneigroße Geschwulst in der Gegend des Pylorus vorgefunden. Das Bauchfell hyperämisch; eine Injektion von Chyliferen nicht zu beobachten.

---

*) Die Technik der chemischen Untersuchung dieselbe wie im ersten Fall.

Den 29. XII. 1908 wurden mittels Troicart 5500 ccm Flüssigkeit aus der Bauchhöhle entleert. Den 2. I. 1909 wurde die Kranke aus der Klinik entlassen.

Die am 29. XII. erhaltene Flüssigkeit hat ihrem Äußeren nach eine vollständige Ähnlichkeit mit abgerahmter Milch, ist geruchlos, alkalisch, spez. Gewicht 1012. Nach ihren allgemeinen und mikroskopischen Eigenschaften stimmt sie mit den Flüssigkeiten I bis VI des Kranken I. Gr. (erste Beobachtung) derart überein, daß wir sie nicht ausführlicher zu beschreiben brauchen.

Chemisch *):

Eiweiß	0,900	Proz.
Zucker	0,100	,,
Ätherextrakt	1,130	,,
Lecithin	0,043	,,

Im zweiten Falle wurde die milchartige Flüssigkeit einer Cyste im Mesenterium des Dünndarms entnommen.

Ein 12jähriger Knabe, E. M., wurde den 17. X. 1911 im Hinblick auf eine Geschwulst in der linken oberen Bauchgegend und auf allmählich (vom 10. X.) sich entwickelnde Ileuserscheinungen (Prof. A. Kadjan) operiert. Bei dem Operieren wurde eine chylöse Cyste des Mesenteriums des oberen Abschnittes des Dünndarms festgestellt, die (mittels Ausdehnen) den entsprechenden Abschnitt des Darmes zusammenpreßte. Entfernung der Cyste, zusammen mit einem Teil des Darmes von 23 cm Länge. Vollständige Genesung.

Die Cystenflüssigkeit (über 1 Liter) hat ihrer Farbe und Konsistenz nach große Ähnlichkeit mit Milch, ist geruchlos, schwach alkalisch, spez. Gewicht 1030 (bei 16° C). Nach Abstehen im Laufe von 24 Stunden bei + 6° C bildet sich auf ihrer Oberfläche in einem Zylinder von 12 cm im Durchmesser ein dünnes weißliches Häutchen, das nur etwa ½ bis ⅓ der Oberfläche bedeckt. Zu gleicher Zeit bildet sich auf dem Boden des Gefäßes ein gräulich-roter Bodensatz von 2 bis 3 mm Dicke, sowie spärliche rosafarbige Fibringerinnsel.

Das Abstehen, Filtrieren und Zentrifugieren ändern nicht das gleichförmige milchige Aussehen der Flüssigkeit. Bei wiederholtem Durchschütteln mit Äther oder besonders mit Äther + KOH hellt sich die Flüssigkeit leicht und gänzlich auf, indem sie einen gelblichen wässerigen Charakter erhält. Eine beinahe gleichartige Flüssigkeit filtriert sich von dem reichlichen Bodensatz ab, der sich bei dem Sieden der anfänglichen Flüssigkeit mit Ac. acetic. gebildet hatte. Das Sieden allein ergibt keinen Bodensatz. Die Flüssigkeit färbt sich mit Ac. osmic. resp. Sudan sehr gut in die entsprechenden Farben.

Die Cystenflüssigkeit weist mikroskopisch und mikrochemisch Eigenschaften auf, die denjenigen ganz ähnlich sind, die in der Beobachtung Nr. 1 bei den Flüssigkeiten I bis VI konstatiert wurden. Der Unterschied beschränkt sich nur auf das Vorhandensein in der ersten Flüssigkeit einer mäßigen Menge von Cholesterinkrystallen und einer etwas größeren Anzahl von Erythrocyten und sog. Körnchenkugeln.

*) Technik der Untersuchung dieselbe wie in der Beobachtung 1.

Ergebnisse der chemischen Untersuchung*):

Trockener Rückstand	8,750 Proz.
Eiweiß	4,050 ,,
Ätherextrakt	0,580 ,,
Chloride	0,240 ,,
Phosphate	0,003 ,,
Zucker	wurde nicht entdeckt.

Schmelzpunkt des Ätherextrakts 42°.

C. Die Erwägungen über die nicht fettige, d. h. pseudochylöse Milchartigkeit.

Indem wir zum Studium der Ursachen übergehen, die den milchartigen Charakter von Exsudaten überhaupt bednigen, wollen wir zunächst auf die sog. „nicht fettigen", resp. „pseudochylösen" Exsudate unsere Aufmerksamkeit richten.

Wir haben bereits gesagt, daß diese negative Bezeichnung den Zweck hat, zu betonen, daß die milchartige Beschaffenheit solcher Ergüsse im Gegensatz zu den chylösen und chyliformen durch Substanzen nicht fettiger Natur bedingt wird.

Die Notwendigkeit der Anerkennung dieser besonderen Gruppe nicht fettiger milchartiger Ergüsse wird folgendermaßen begründet: In Ergüssen dieser Art, im Gegensatz zu den fettigen, wird die milchartige Beschaffenheit nicht durch Fett hervorgerufen, denn

1. diese Ergüsse verlieren nicht beim Durchschütteln mit fettlösenden Substanzen, wie Äther, Benzol, Chloroform u. a. m., ihr milchartiges Aussehen, selbst nach vorhergehender Beimischung von Alkali;
2. die in solchen Ergüssen zuweilen vorgefundenen Mengen Fett sind unzureichend, um ihnen ein milchartiges Aussehen zu verleihen;
3. alle mikrochemischen Reaktionen auf Fett (spezifische Farben, fettlösende Stoffe, Anwärmen usw.) führen zu negativen Ergebnissen;
4. die Fällung von Eiweißstoffen in diesen Ergüssen hat eine Klärung derselben zur Folge.

Schließlich in einer Reihe von Fällen milchartiger Ergüsse scheint das Hervorrufen einer Opalscenz durch nicht fettige Substanzen, wie z. B. durch aufgeschwemmte Eiweißteilchen, Nucleoalbumine, Mucoide, Lecithin, Lecithoglobuline u. dgl. m. bewiesen zu sein.

I. Negative Beweise.

Ad 1. Es ist schon längst bekannt, daß eine zweifellos fettige Milchartigkeit nicht immer und nicht vollständig mittels Durchschütteln mit einer fettlösenden Substanz beseitigt wird. Darauf haben beispielsweise Bergeret und Bargebuhr verallgemeinernd, Ballman, Secrétan,

*) Technik der Untersuchung dieselbe, wie in der Beobachtung 1.

Reichenbach, Sarrazin, Stradomsky, Wolff, Sommer, Souques, Stroh u. a. in bezug auf die von ihnen beobachteten Fälle hingewiesen.

Andererseits wurde in den als pseudochylös bezeichneten Fällen eine partielle, zuweilen eine fast vollständige Klärung der Flüssigkeit infolge von Durchschütteln mit Äther + KOH oder sogar mit reinem Äther erreicht, wie das bei Verdelli, Bernert, Zypkin, Masing, Ghedini und Wallis und Schöllberg der Fall war; andere fettlösende Chemikalien wurden selten in Anwendung gebracht.

Das Studium der vorliegenden Frage auf Grund der veröffentlichten Fälle führt zu folgenden Ergebnissen:

1. die milchartige Trübung der fettigen, sowie der nicht fettigen Ergüsse nimmt gewöhnlich ab beim Durchschütteln mit Äther, besonders nach vorhergehender Beifügung von Alkalien;
2. Flüssigkeiten mit einem größeren Fettgehalt d. h. chylöse und chyliforme, lassen sich besser klären als die sog. nicht fettigen pseudochylösen;
3. letztere ließen sich bisweilen unter der Einwirkung von Äther + KOH vollständig klären und
4. die Ergebnisse der Bearbeitung von milchartigen Flüssigkeiten mit fettlösenden Substanzen sind überhaupt äußerst mannigfaltig.

In der Literatur finden wir überaus selten Versuche, die verschiedenen Beziehungen der milchartigen Trübung zu fettlösenden Stoffen zu erklären. Stern, Vaquez und Esmonet, Bernert und Witlin erklären die negativen Ergebnisse beim Durchschütteln chylöser Ergüsse mit Äther damit, daß die Fettkügelchen von einer schützenden Eiweißhaut („haptogene Membrane") umgeben sind. Die beigefügten Alkalien lösen die Eiweißhaut auf, was zu einer stärkeren Wirkung des Äther + KOH führt.

Jousset behauptet hingegen, daß seit den Abhandlungen von Acherson, Dumas u. a. man schon längst hätte die Hypothesen fallen lassen müssen, die von dem Bestehen von Eiweißhäutchen ausgehen, die angeblich die Fettkügelchen (der Milch und anderer Fettemulsionen) umgeben. Jousset führt die Untätigkeit des Äthers auf eine einfache physikalische Erscheinung zurück, nämlich auf die oberflächliche Spannung, die das Durchdringen des Äthers zum Fett verhindert. Wenn dieser physikalische Zustand einer Abänderung unterzogen wird, z. B. dadurch, daß gleichzeitig mit Äther — Säure oder Lauge oder Alkohol (von gleichem Umfang wie Äther) beigefügt — die oberflächliche Spannung auf diese Weise beseitigt und das Ergreifen der Fettkörnchen resp. Fettkügelchen durch den Äther erleichtert wird, so tritt eine Auflösung der Fette ein, d. h. die Emulsion resp. Milchartigkeit verschwindet.

Wir denken, daß Jousset ganz recht hat, wenn er der oberflächlichen Spannung die größte Bedeutung beimißt, meinen aber, daß der Verfasser den Einfluß der von ihm angegebenen Faktoren überschätzt hat.

Wie kann in der Tat vom Standpunkt der Auffassung von Jousset die Mannigfaltigkeit der Ergebnisse erklärt werden, die die Verfasser bei

der Bearbeitung von ausgesprochen fettigen sowie von schwach fettigen milchartigen Flüssigkeiten mit reinem oder mit Alkalien versetztem Äther erhalten haben? Wäre nämlich Jousset vollständig im Recht, so würde es ganz unmöglich sein, eine Beseitigung oder nur eine Abschwächung der milchartigen Beschaffenheit von fettigen milchigen Ergüssen mittels Durchschütteln solcher Flüssigkeiten mit reinem Äther zu erreichen, was indes von einer Reihe von Autoren beobachtet und beschrieben wurde. Wir haben ebenfalls des öfteren Gelegenheit gehabt, bei unseren Beobachtungen nach Durchschütteln einer fettigen milchartigen Flüssigkeit mit reinem Äther eine ganz durchsichtige Flüssigkeit zu erhalten.

Wenn aber andererseits die Beifügung von Säure, Lauge oder Alkohol in der Tat den Zutritt des Äthers zu den Fettkörnchen erleichtern würde, so ist es unerklärlich, warum die Verfasser, die zu diesem Verfahren Zuflucht genommen haben, nicht immer eine vollständige Klärung der Flüssigkeit unter dem Einfluß von Äther + KOH haben feststellen können. Wir konnten gleichfalls bei weitem nicht immer eine ausgesprochene Zunahme der Löslichkeit des Fettes infolge der Beifügung von KOH beobachten.

Auf Grund unserer Untersuchungen erlauben wir uns, zu behaupten, daß emulgiertes Fett sowohl mittels reinen Äthers als auch mittels Äthers + KOH aus den milchartigen Flüssigkeiten extrahiert werden kann und daß die Mannigfaltigkeit der von den Autoren bei diesem Verfahren erhaltenen Resultate einerseits auf die Menge und den Emulsionsgrad des Fettes, anderseits — und das ist das Wichtigste — auf die Extraktionstechnik, d. h. auf die Kraft und die Dauer des Durchschüttelns, auf die Menge Äther pro Einheit der Flüssigkeit, auf die mehr oder weniger ofte Erneuerung des Äthers u. a. m. zurückzuführen ist.

So haben wir, um eine vollständige Klärung der Exsudate I bis V (in der Beobachtung Nr. 1) zu erreichen, die anfänglich das Aussehen von abgerahmter Milch und nach der Bearbeitung mit Äther das eines ganz durchsichtigen, gelblichen Transsudats hatten, im ganzen eine beinahe fünfzigfache Menge Äther genommen, wobei der Äther die ganze Zeit erneuert wurde, welche Prozedur etwa 12 Stunden in Anspruch genommen hat. Eine solche Dauer des Verfahrens erklärt sich außerdem dadurch, daß das Extrahieren mit großer Vorsicht ausgeübt werden muß, um das Emulgieren von Äther im Exsudat, d. h. die Bildung von Magma zu vermeiden. Das Extrahieren des Fettes und die Klärung des Exsudates ging so langsam vor sich, daß beim Vergleichen einer gewissen Menge anfänglichen Exsudats in Reagensgläsern mit einer gleich großen Menge leicht mit Alkalien versetzten Exsudates nach fünfminutenlangem Extrahieren mittels Äther von gleichem Volumen bei durchgehendem Licht kein Unterschied zwischen den beiden bemerkt werden konnte, und nur bei reflektiertem Licht ließ sich in der zweiten Probe eine bemerkbare Abnahme der milchartigen Beschaffenheit beobachten. Die weitere Abklärung durch das Extrahieren mit Äther ging noch weniger bemerkbar vor sich, so daß zuweilen, z. B. beim Zusammenstellen (unter gleichen Bedingungen einer Portion Exsudat, die mit 15 Volumen Äther ex-

trahiert war, mit einer anderen Portion, die mit 10 bis 12 Volumen Äther bearbeitet war, überhaupt keine oder eine nur ganz geringe Differenz konstatiert werden konnte. Indes ergab eine hartnäckige Erschöpfung eines ausgesprochen milchartigen Exsudates mit reinem Äther dennoch eine ganz durchsichtige Flüssigkeit.

Wir denken, daß auch die anderen Verfasser zu analogen Ergebnissen gelangen würden, wenn sie mit größerer Hartnäckigkeit mit fettlösenden Substanzen fettige und „nicht fettige" milchartige Flüssigkeiten extrahieren würden.

Somit, wie wir meinen, gibt das Verhalten der verschiedenen milchartigen Flüssigkeiten zu ihrer Bearbeitung mit fettlösenden Stoffen keine Berechtigung dazu, die Flüssigkeiten in „fettige" und „nichtfettige" zu teilen; das Ergebnis dieser Bearbeitung hängt vorwiegend von der Technik dieses Verfahrens ab, d. h. von der Dauer des Extrahierens-sowie von den Verhältnissen zwischen den Volumina der fettlösenden Substanz und der zu untersuchenden Flüssigkeit, resp. von der mehr oder weniger often Erneuerung der Ätherportionen: nur bei einer großen Menge Äther wird die „Lösungstension" herabgesetzt und der Übergang des emulgierten Fettes zum Äther erleichtert.

Ad 2. Betrachten wir den zweiten Grund zur Feststellung der Gruppe von pseudochylösen Ergüssen, und zwar einen geringen, d. h. „zum Hervorrufen der Opalescenz ungenügenden" Fettgehalt.

Einige Verfasser (Achard, Apert, Ascoli, Lion, Sainton, Talma, Ketly, Masing u. a.) begründen die Anerkennung ihrer Fälle für pseudochylös ausschließlich mit einem geringen Fettgehalt*); andere (Letulle, Pagenstecher, Bernert, Zypkin u. a.) mit einem geringeren Gehalt desselben im Vergleich mit dem, den es ihnen gelungen war in den durchsichtigen serösen Ergüssen oder Blutseren**) zu finden, ergo einer Menge, die zum Hervorrufen einer milchartigen Trübung ungenügend war. Endlich eine dritte Gruppe von Forschern (Micheli und Mattirolo, Schtscherbatschoff, Sawialoff, Stradomsky,

*) Es ist bemerkenswert, daß gerade die Mehrzahl dieser Autoren, wie z. B. Achard, Talma, Ketly (2. Fall), Masing (1. und 3. Fall) und selbst Lion, der auf Grund des von ihm beobachteten Falles die Gruppe der nicht fettigen Ergüsse feststellte, keine quantitative Fettbestimmung vorgenommen haben und über den geringen Gehalt desselben im Ergusse bald daraus schlossen, daß die Flüssigkeit nach dem Schütteln mit Äther nicht klarer wurde, bald nach den mikroskopischen Befunden urteilten, usw.

**) Fettgehalt in den durchsichtigen Ergüssen:
nach Verdelli: 0,1 bis 0,12 und sogar 0,19 pro Mille,
„ Jolles: bis zu 2,8 pro Mille,
„ Jousset: 0,4 bis 3 pro Mille;
in den durchsichtigen Blutseren:
nach Bernert: 1 bis 7 pro Mille,
„ Engelhardt: 1,7 bis 1,9 pro Mille,
„ Bönninger: bis zu 8,5 pro Mille,
„ Gaultier: gegen 2 pro Mille,
„ Jousset: 2,75 bis 5,3 pro Mille, im Durchschnitt 3,6 pro Mille.

Poljakoff, Bernert, Groß, Muttermilch, Mosse, Sagumenny, Zypkin, Storoschewa, Wallis und Schölberg u. a.) beruft sich auf Letulle und behauptet, daß der „pseudochylöse“ Charakter der Opalescenz in denjenigen Flüssigkeiten anerkannt werden muß, die unter 1,5 pro Mille Fett enthalten.

Wenden wir uns nun zu den Arbeiten von Letulle, so finden wir nicht nur gar keine Hinweise auf irgendwelche Versuche des Verfassers, die zu derartigen Behauptungen seitens des Autors oder seiner Referenten berechtigen könnten, sondern, was uns besonders wundert, wir konnten in den Arbeiten von Letulle diese Behauptung gar nicht finden, die ihm von den obengenannten Autoren so beharrlich zugeschrieben wird. Freilich über seinen eigen Fall, in dem die milchartige Beschaffenheit des Ergusses nach Letulle von dem fein verteilten Fett abhing, der in einer Menge von 1,5 pro Mille enthalten war, sagt der Autor: „En resumé un gramme cinquante centigrammes pour mille de matières graisses émulsionnées dans un liquide peritoneale auraient suffi, dans le cas actuel, pour donner la teinte opaline et la coloration blanchâtre caractéristiques des épanchements chyliformes“ (Letulle). Aber es geht doch aus diesen Worten gar nicht hervor, Letulle habe nachgewiesen, daß Mengen des emulgierten Fettes unter 1,5 pro Mille nicht imstande seien, der Flüssigkeit ein milchiges Aussehen zu verleihen. Allerdings etwas später spricht Letulle seine Meinung über diese Frage in etwas anderm Sinne aus, und zwar: „Il faut bien dire, en verité, que la quantité de graisse émulsionnée ne suffirait peut-être pas, à elle seule, dans certains cas, pour expliquer l'aspect chyleux de l'épanchement. Les analyses, comme celles de Méhu, où la totalité des graisses ne depassait pas quarante huit centigrammes par litre et dans lesquelles cependant l'aspect du liquide était caractéristique, ces analyses prouvent péremptoirement que la graisse émulsionnée dans le liquide semble n'être qu'un des éléments formateurs de sa teinte opalescente. D'ailleurs, dans toutes les sérosités dont nous avons relaté l'analyse (tableau II) et où, certes, l'aspect du liquide n'est pas habituellement chyliforme, la quantité de matières grasses décellée est souvent plus considérable que les chiffres minima donnés des épanchements chyliformes“ (Letulle).

Aus dem Vergleich dieser zwei Zitate kann man allerdings schließen, daß Letulle 1,5 g per Liter für genügend, 0,48 g aber für ungenügend hielt, um eine milchartige Trübung des Ergusses hervorzurufen, aber daraus darf noch gar nicht der Schluß gezogen werden, daß dieser Autor gerade 1,5 pro Mille als das notwendige Minimum annahm. Jedenfalls läßt sich aus dem von Letulle darüber Ausgesagten nur über die subjektive Auffassung des Autors urteilen, aber es kann gar keine Rede von Beweisen sein, die er angeführt haben soll, da Letulle Untersuchungen zur Aufklärung der Frage über das Minimum des Fettes, das imstande ist, die milchige Trübung zu bewerkstelligen, gar nicht angestellt hat.

Schon im Jahre 1900 hat Jousset das obengenannte Mißverständnis vollständig aufgeklärt (S. 66 bis 67); dessenungeachtet haben auch nachher im Verlaufe von 7 Jahren mindestens 8 Autoren fortgesetzt, Letulle diese von ihm gar nicht ausgesprochene Behauptung zuzuschreiben und schlossen

auf den nicht fettigen pseudochylösen Charakter ihrer Ergüsse, sobald dieselben weniger als 1,5 pro Mille Fett enthielten.

Es stellte sich heraus, daß sowohl Letulle, als auch, soviel wir wissen, die andern Autoren Versuche zur Aufklärung der Frage über die zum Hervorrufen der milchigen Trübung in einer durchsichtigen Ascitesflüssigkeit notwendige und genügende Menge des emulgierten Fettes gar nicht angestellt haben. Diese Frage nimmt aber unserer Meinung nach die Zentralstelle in der Lehre über die milchartigen Ergüsse ein, da es unmöglich scheint, sowohl über die „nicht fettigen" milchartigen Ergüsse, als auch über die chylösen und chyliformen Flüssigkeiten eine richtige Vorstellung zu gewinnen, ohne dieselbe gelöst zu haben.

Soviel wir wissen, ist Jousset der einzige von den Autoren, der überhaupt experimentell studiert hat, eine wie große zu der durchsichtigen eiweißhaltigen Flüssigkeit hinzugefügte Fettmenge imstande ist, eine Opalescenz in derselben hervorzurufen.

Zur Prüfung der Versuche von Micheli und Mattirolo, denen gemäß man durch Zusatz von Lecithin in einer Menge von 0,15 pro Mille zu den durchsichtigen serösen Ergüssen in denselben eine milchartige Trübung erzielen kann, hat Jousset in eine Reihe von Reagensgläsern mit je 5 ccm defibrinierter seröser Flüssigkeit eine 1 proz. Alkohollösung folgender Stoffe tropfenweise hinzugefügt: des Lecithins, des Cholesterins, der Butter, der Palmitinsäure, der Stearinsäure, des Frauenfettes (Schmelzpunkt 32°), des Männerfettes (34°) und reinen Alkohol, worauf er sie sogleich durchschüttelte. Zuerst zeigte sich eine deutliche Opalescenz im Reagensglas mit Männerfett, darauf in denen mit Frauenfett und Cholesterin und zu allerletzt mit Lecithin. Das Minimum des menschlichen Fettes, das zur deutlichen Trübung von 5 ccm eines serösen Transsudats notwendig war, betrug 0,5 ccm einer 1 proz. Lösung desselben, d. h. 1 pro Mille; folglich erfordert das Lecithin eine höhere Konzentration, was die Daten der italienischen Autoren (0,15 pro Mille) bedeutend übertrifft.

Daraus könnte man schließen, daß das Minimum des Fettes, das eine Opalescenz hervorzurufen vermag, 1 pro Mille ausmacht, d. h. daß diese Menge gleichsam die Grenze zwischen den fettigen, opalescierenden und den nicht fettigen Flüssigkeiten bildet. Allein Jousset wagt nicht diesen Schluß zu ziehen, da er für unmöglich hält, die künstlichen Emulsionen mit den natürlichen pathologischen Exsudaten zu vergleichen.

Wir müssen dem Verfasser vollkommen recht geben, wenn wir seine Methode der Herstellung dieser künstlichen Emulsion in Betracht ziehen — nämlich eine Mischung der durchsichtigen eiweißhaltigen Flüssigkeiten mit Alkohollösungen des Fettes, Lecithins u. dgl. —, eine Methode, bei der wir nicht beurteilen können, welche Menge des hinzugesetzten Fettes im verdünnten Alkohol aufgelöst bleibt und welche Menge desselben aus der Lösung ausfällt und sich dort in Form von aufgeschwemmten Molekülen befindet.

Die Bedingungen, unter denen Jousset seine Versuche anstellte, waren weit entfernt von denen, die wir in den natürlichen fettigen Emul-

sionen haben, und es ist kaum möglich, so verschiedenartige Vorgänge zu vergleichen, wie die Ausfällung des Fettes aus einer Alkohollösung einerseits und das Emulgieren desselben, wie z. B. im Chylus, infolge der Bearbeitung mit Fermenten im Darm, in den Darmwandungen usw. andererseits. Auch im letzten Falle handelte es sich wahrscheinlich um Zerspaltung und Synthese eines Fettmoleküls.

Infolgedessen haben wir versucht, auf eine andere Weise die experimentelle Auflösung der Frage zu erzielen, eine wie große Menge des emulgierten Fettes imstande sei, eine vordem durchsichtige Flüssigkeit zu trüben, wir setzten zu einer durchsichtigen serösen Flüssigkeit nicht Alkohollösungen des Fettes, sondern schon fertige natürliche Fettemulsionen mit einem bestimmten Fettgehalt hinzu.

Der Vorteil eines derartigen Verfahrens liegt unseres Erachtens darin, daß, nachdem wir die Fettmenge in der natürlichen Fettemulsion bestimmt haben, wir den Gehalt des emulgierten Fettes in jeder beliebigen Mischung dieser Emulsion mit einer durchsichtigen eiweißhaltigen Flüssigkeit genau berechnen können, ohne das Fett mit in Rechnung zu ziehen, das in der letzteren in gelöstem Zustande enthalten sein mag und bei der Behandlung mit fettlösenden Stoffen mit dem emulgierten Fett zusammen in die Lösung übergehen kann. Indes interessiert uns das aufgelöste Fett gar nicht, und seine Anwesenheit im Extrakt könnte die Lösung der für uns wichtigsten Frage über die Menge des emulgierten Fettes, die eine milchartige Trübung in einer Flüssigkeit hervorzurufen vermag, unmöglich machen*).

Bevor wir uns zur Frage über die Menge des emulgierten Fettes, das zum Hervorrufen der Opalescenz genügt, wenden, müssen wir unbedingt nachweisen, daß hier nicht nur der Prozentgehalt des Fettes, sondern auch der Emulgierungsgrad eine bedeutende Rolle spielt. Obwohl dieser Umstand z. B. den Pharmazeuten (bei der Herstellung von künstlichen Emulsionen), den Hygienisten und Ärzten, die den Emulgierungsgrad der tierischen und Frauenmilch zu untersuchen haben, wohl bekannt ist, entging er der Aufmerksamkeit der Autoren, die die milchartigen Ergüsse studierten. Übrigens spielt der Emulgierungsgrad in so fettreichen Flüssigkeiten, wie die Milch, keine wesentliche Rolle, da er

*) Aus der entsprechenden Literatur ist es ersichtlich, daß die Verfasser bei der Besprechung der in Rede stehenden Frage, über die Menge des Fettes oder des ätherischen Auszuges in ihren milchartigen Ergüssen (sowohl „fettigen", als auch „nicht fettigen") urteilen, ohne dabei zwischen dem Fett, das in ihnen aufgelöst sein mag, und demjenigen, das sich daselbst im emulgierten Zustande befindet, einen Unterschied zu machen. Die Autoren haben gar nicht versucht, diese Fette voneinander, z. B. mit Hilfe der Chamberlandkerze, abzusondern, und bestimmten nicht den Gehalt desselben, was einerseits im Filtrat der Chamberlandkerze, andererseits in der anfänglichen Flüssigkeit vorgenommen werden könnte; infolgedessen werde wir auch im weiteren diese Größen nicht zu differenzieren brauchen. Indessen haben die Untersuchungen einer ganzen Reihe von Autoren gezeigt (S. 247), daß durchsichtige eiweißhaltige Flüssigkeiten eine bedeutende Fettmenge (bis zu 8.5 pro Mille) in gelöstem Zustande zurückhalten können.

in verschiedenen Milchsorten beinahe gleich groß ist. Eine unbedeutende Rolle spielt hier auch — wenigstens in Reagensgläsern — der Prozentgehalt des Fettes, und wir unterscheiden beispielsweise die Vollmilch von der abgerahmten Milch und vom Rahme nicht ihrer Farbe, sondern ihrer Konsistenz nach. Wenn wir hingegen bedeutend, aber gleich stark mit Wasser verdünnte Milchsorten miteinander vergleichen, die sich entweder durch den Prozentgehalt des Fettes oder durch den Emulgierungsgrad voneinander unterscheiden, so werden wir ganz andere Erscheinungen konstatieren können.

Den Einfluß des ersten Faktors ist es am leichtesten, an Portionen der abgerahmten Milch, der Vollmilch und des Rahmes zu studieren. Die von uns untersuchten, in 3 gleiche Reagensgläser eingegossenen Portionen waren ihrem Aussehen nach einander so ähnlich, daß sie, ohne vorher geschüttelt zu werden, d. h. bloß beim Betrachten ihrer Farbe und Durchsichtigkeit in gleichen Beleuchtungsverhältnissen, nicht immer voneinander unterschieden werden konnten. Indes betrug der Fettgehalt (nach Gerber): im Rahm 18,5 Proz., in der Vollmilch 6,3 Proz., in der abgerahmten Milch aber nur 1,2 Proz. Ein klarer Unterschied in der Intensität der milchartigen Trübung zeigte sich nur nach der Verdünnung mit Wasser (oder 2proz. NaCl), wobei eine 10proz. Lösung der abgerahmten Milch eine gleich starke Opalescenz aufwies wie die 2proz. Lösung der Vollmilch oder die 0,7proz. Lösung des Rahmes, d. h. die Opalescenz der abgerahmten Milch verhielt sich zur Opalescenz der Vollmilch und des Rahmes wie 1:5:14,3 oder beinahe so wie der Prozentgehalt des Fettes in ihnen (1:5,25:15,4). Im Gegenteil, Lösungen des Rahmes, der Vollmilch und der abgerahmten Milch von ein und derselben Stärke, z. B. 5proz., unterschieden sich sehr voneinander, sowohl ihrer Opalescenz als auch ihrer Durchsichtigkeit nach.

Um den Einfluß des zweiten Faktors, des Emulgierungsgrades, zu studieren, verglichen wir unter denselben Bedingungen die gewöhnliche Vollmilch, die (nach Gerber) 3,8 Proz. Fett enthielt, mit derselben Milch (3.7 Proz. Fett nach Gerber), die vorher der „Homogenisation"*) unterworfen, d. h. durch ein System voneinander anliegenden, mit Kanälchen versehenen Kupferscheiben unter dem Drucke von mehreren Atmosphären durchgepreßt wurde, wodurch die Fettkügelchen in staubartig feine Tröpfchen zerspalten wurden. Vergleichen wir unter dem Mikroskop einen Tropfen der homogenisierten Milch mit einem Tropfen der gewöhnlichen, so konnten wir schon bei relativ schwachen Vergrößerungen (105mal) eine bedeutende Zerspaltung der Fettkügelchen konstatieren; bei 480facher Vergrößerung aber konnten wir eine Menge von staubartigen Körnchen beobachten, die so dicht beieinander lagen, daß man die Brownsche Bewegung erst nach Verdünnung mit Wasser bemerken konnte. Ihrer Konsistenz nach erscheint die homogenisierte Milch dicker als die gewöhnliche, aber der Farbe nach ist es beinahe unmöglich, diese beiden Milchsorten voneinander zu unterscheiden. Auch nach 2- bis 5- und sogar 10facher Verdünnung derselben mit Wasser war gar kein Unterschied

*) Beide Portionen lieferte uns die Firma „Laktobacillin".

zwischen den beiden Milchsorten zu konstatieren. Erst nach 20facher Verdünnung konnte man zum erstenmal bemerken (in einer 3 cm dicken Schicht), daß die Lösung des Homogens weißer und weniger durchsichtig erscheint, als eine gleichstarke Lösung der gewöhnlichen Milch; der eben genannte Unterschied in der weißen Färbung wurde bei weiterer Verdünnung — bis zur 30fachen — (d. h. an 3,3proz. Lösungen) noch deutlicher. Indem wir die 3,3proz. Lösung des Homogens in einem graduierten Cylinder von einem 100 ccm großen Volumen noch weiter mit Wasser verdünnten und sie im reflektierten und durchgehenden Lichte, d. h. bei vollständig gleichen Beleuchtungsverhältnissen, mit der 3,3proz. Lösung der in einen gleichartigen Cylinder eingegossenen gewöhnlichen Milch verglichen, konnten wir konstatieren, daß das Homogen beinahe zweimal so weiß, sozusagen zweimal milchiger als die gewöhnliche Milch war, mit andern Worten: es entsprach die 1,6proz. Lösung des Homogens nicht der 1,6proz., sondern der 3,3proz. Lösung der gewöhnlichen Milch, die $\frac{1}{2}$proz. Lösung des Homogens der 1proz. Lösung der gewöhnlichen Milch usw.

In Anbetracht des gleich großen Gehaltes an Fett (wahrscheinlich auch an andern Bestandteilen der Milch, da beide Proben von ein und derselben Milchportion stammten, die eine vor und die andere nach der Homogenisation) konnte der bei Verdünnung eintretende Unterschied in der weißen Färbung gewiß nur durch den verschiedenen Emulgierungsgrad des Fettes, d. h. durch die Differenz in der Größe und Menge der Fetttröpfchen in einer Volumeneinheit der Milch bedingt sein. Derartige Untersuchungen haben wir vielfach an Milchportionen wiederholt, die uns dieselbe Firma zu verschiedener Zeit lieferte, und erhielten stets dieselben Resultate, ein Umstand, der uns berechtigt, den Einfluß irgendwelcher zufälliger Faktoren auszuschließen.

Es ist bemerkenswert, daß das Fesersche Lactoskop, mit dessen Hilfe wir den Prozentgehalt des Fettes in der Milch auf Grund der Bestimmung des bei Verdünnung mit Wasser eintretenden Durchsichtigkeitsgrades nach der Skala berechnen, zur Bestimmung der Fettmenge im Homogen völlig unbrauchbar ist. So zeigte das Fesersche Lactoskop in Proben der gewöhnlichen Milch und des Homogens, in denen nach Gerber ein beinahe gleich großer Fettgehalt — 3,8 und 3,7 Proz. — konstatiert wurde, in der ersten 3,0 bis 3,5 Proz., im Homogen aber 6 bis 6,5 bis 7 Proz. Fett.

Auf diese Weise haben wir auf Grund von einfachen Versuchen die Überzeugung gewonnen: 1. daß unter gleichen Bedingungen das fein emulgierte Fett eine stärkere Opalescenz in einer Flüssigkeit bewirkt als das relativ grob emulgierte Fett der Milch, und 2., daß bei einem gleichen Emulgierungsgrad die Milchartigkeit der Flüssigkeiten ihrem Fettgehalte beinahe proportional ist.

Wir hielten es für notwendig, die Ergebnisse unserer Beobachtungen nicht an Wasser- oder schwachen Salzlösungen der Milch, sondern an Lösungen derselben in durchsichtigen serösen Trans- oder Exsudaten zu prüfen. Zu diesem Zwecke erwarben wir mehrere seröse Flüssigkeiten, teils von Pleuritikern, teils bei Sektion erhaltene, und unterwarfen die-

selben einer wiederholten Filtration, bis sie vollständig durchsichtig wurden. Am brauchbarsten erwies sich ein beinahe farbloses Transsudat mit etwa 0,7 Proz. Eiweißgehalt. Infolge der intensiven grünlich-gelben Färbung der pleuralen Exsudate war es recht schwer, über die bei Zusatz von Milch eintretende Intensität der Trübung zu urteilen.

Bei vielfacher Verdünnung der Milch — sowohl der gewöhnlichen als auch der homogenisierten — mit diesen serösen Transsudaten kamen wir zu denselben Ergebnissen, wie bei Verdünnung mit Wasser oder 2proz. NaCl. So entsprach z. B. die 1proz. Lösung der gewöhnlichen Milch im serösen Transsudate ihrer Opalescenz nach der ½proz. gleichartigen Lösung des Homogens; 4proz. Lösung der ersteren entsprach der 2proz. Lösung des Homogens usw.

Um unsere Bedingungen denen bei natürlichen milchartigen Ergüssen zu nähern, mischten wir entweder dem Wasser oder den serösen, möglichst farblosen Ex- oder Transsudaten reinen Chylus bei, der den Hunden mit Hilfe einer in den D. thoracicus eingeführten Glaskanüle entnommen wurde.

Wir entnahmen den Chylus von 3 Hunden 5 bis 6 Stunden nach reichlicher Verfütterung derselben mit fettreicher Nahrung: ½ Pfd. Butter mit 1 Flasche Milch und 1 Pfd. Brot.

Vom 1. Hunde erhielten wir etwa 30 ccm Chylus, der nach Zentrifugieren (Ausscheidung der Erythrocyten) seiner Farbe und Konsistenz nach der Vollmilch äußerst ähnlich war. Fettgehalt (nach Gerber) gegen 4 Proz.

Vom 2. Hunde erhielten wir 60 ccm eines rosig-weißen Chylus von dünnerer Konsistenz als der vom 1. Hunde. Da wir eine größere Chylusmenge brauchten, gossen wir dem Hunde in die Vene 150 ccm physiologischer Lösung hinein, was sofort ein intensives Ausfließen des Chylus aus der Kanüle zur Folge hatte, aber derselbe war nicht milchartig, sondern nur schwach opalescierend; die Menge desselben betrug 130 ccm. In der ersten Portion 7,04 Proz. Trockensubstanz, von denen 3,1 Proz. Ätherextrakt (nach Soxleth); die zweite Portion: 3,14 Proz. Trockensubstanz und nur 0,57 Proz. Fett, d. h. 5½ mal so wenig, als die erste. In diesen beiden Chylusportionen wurde wiederholt eine Ausscheidung des Fibrins beobachtet, die eine mehrmalige Filtration erforderte.

Endlich vom 3. Hunde wurden 45 ccm Chylus mit 1 Proz. Fett erhalten.

Mikroskopisch wies der Chylus eine noch feinere und dickere Emulsion auf als die homogenisierte Milch, und fettreichere Portionen desselben erforderten eine mehrmalige Verdünnung mit Wasser, damit die einzelnen Körnchen unter dem Mikroskop (bei bedeutenden Vergrößerungen) unterschieden und ihre Molekularbewegung beobachtet werden konnten. Der fettige Charakter dieser Körnchen wurde dadurch nachgewiesen, daß nach wiederholtem Durchschütteln mit Äther nach vorherigem Zusatz von Lauge der Chylus eine vollständig durchsichtige Flüssigkeit ergab, die (unter dem Mikroskop) gar keine Körnchen mehr aufwies, und nach der Verdunstung des Äthers war das zurückgebliebene Fett deutlich zu erkennen. Ohne auf die Einzelheiten der zahlreichen Versuche mit den von uns erhaltenen Chylusportionen näher einzugehen, wollen wir uns auf den Hinweis beschränken, daß es uns aus dem Vergleich von schwachen Lösungen (½ bis 5 Proz.) des Chylus und des Homogens bald im Wasser, bald in serösen Ergüssen klar geworden ist, daß der Chylus des 1. Hundes beinahe

1½ mal so milchartig*) ist als das Homogen (bei fast gleichem Fettgehalt), ein Umstand, den wir auf Grund der Analogie mit der stärkeren Opalescenz des Homogens im Vergleich zur gewöhnlichen Milch getrost der feineren Fettverteilung im Chylus zuschreiben können.

Nach dieser langen, aber notwendigen Abschweifung kehren wir von neuem zur oben aufgeworfenen Frage zurück: eine wie große Menge des fein **emulgierten** Fettes dem Wasser oder den serösen Flüssigkeiten ein opalescierendes Aussehen verleihen kann**).

Es erwies sich, daß der Zusatz von homogenisierter Milch in einer Menge von ½ Proz. zu Wasser, zu NaCl-Lösung oder zu einem durchsichtigen Transsudat in denselben eine Opalescenz hervorrief, die, wenn auch nicht sehr stark, dennoch beim Betrachten einer 3 cm dicken Schicht sowohl im reflektierten, als auch im durchgehenden Lichte deutlich zu sehen war. Indes betrug der Gehalt an emulgiertem Fett in diesen ½ proz. Lösungen des Homogens nur 0,015 Proz. (3 Proz.: 200), d. h. 10 mal weniger, als Letulle festgestellt haben soll.

Die Opalescenz der Flüssigkeiten bei 1, 2, 3 Proz. Homogengehalt, d. h. wenn sie 0,03 Proz, 0,06 Proz., 0,09 Proz. des emulgierten Fettes enthielten, nahm natürlich bemerkbar zu.

Eine ungefähr gleich starke Opalescenz wiesen auch die ½ bis 1 proz. Chyluslösungen in durchsichtigen Transsudaten auf, d. h. Flüssigkeiten mit 0,01 Proz. des emulgierten Fettes.

Durch Zusatz von Chylus zu farblosen serösen Transsudaten gelang es uns sogar Mischungen zu erzielen, die makroskopisch mit unsern natürlichen milchartigen Ergüssen vollkommen übereinstimmten. Um beispielsweise eine Flüssigkeit zu erhalten, die dem Ergusse VII in der Beobachtung Nr. 1 analog wäre, erforderte das Transsudat 30 Proz. Chylus vom 3. Hunde, und um eine dem Ergusse XV entsprechende Flüssigkeit zu erzielen, genügten schon 4 Proz. Chylus. Da der letztere 1 Proz. Fett enthielt, so befanden sich in der dem Ergusse VII analogen Mischung desselben 0,3 Proz., in der dem Ergusse XV entsprechenden aber nur 0,04 Proz. Fett, Zahlen, die die bei der Untersuchung des Ätherextraktes der entsprechenden Ergüsse erhaltenen Werte beinahe um das Zweifache übertreffen.

Wir, ebenso wie Jousset, haben versucht, einen Maßstab für die Beurteilung des Grades der milchigen Trübung ausfindig zu machen. Aber bald überzeugten wir uns, wie auch Jousset, daß diese Versuche nutzlos seien, da die milchigen Ergüsse sich nicht nur ihrer Opalescenz, d. h. dem milchigen Aussehen und der Undurchsichtigkeit, sondern auch ihrer Färbung nach voneinander unterscheiden, wobei der Ton und die Intensität der Färbung die milchartigen Eigenschaften der Flüssig-

---

*) Über die Intensität der milchigen Trübung der Ausgangsflüssigkeiten urteilten wir auf Grund des Verdünnungsgrades, der in jeder von ihnen erzielt werden mußte, um unter gleichen Bedingungen betrachtet eine gleich starke Opalescenz hervorzurufen.

**) Neißer und Bräuning erwähnen, daß 1 ccm Chylus, zu 100 ccm eines durchsichtigen Ergusses hinzugefügt, eine milchige Trübung hervorruft. Da im Chylus kaum mehr, als 3 bis 4 Proz. Fett enthalten sein können, so muß man daraus den Schluß ziehen, daß die Autoren eine fettige milchartige Flüssigkeit mit 0,03 bis 0,04 Proz. Fett hergestellt haben.

keit so stark beeinflussen, daß die Beurteilung des Grades der milchigen Trübung unmöglich wird. Wir überzeugten uns darin, als wir die milchige Trübung verschieden gefärbter seröser Ergüsse zu vergleichen suchten, zu denen eine bestimmte Chylusmenge beigefügt war. Gewöhnlich aber handelt es sich ja nicht um reine milchartige Ergüsse, sondern um solche, die von den Verfassern bald mit dem „café au lait“ verglichen, bald als gelblich-weiße, grünlich-rosig-milchige u. a. m. bezeichnet und nur in einer unbedeutenden Anzahl von Fällen als rein milchweiße beschrieben werden.

Trotzdem sind wir der Meinung, daß manchmal, besonders wenn es sich um intensiv milchige Ergüsse handelt, das Fesersche Lactoskop — dieser einfache und leicht zugängliche Apparat zur Bestimmung des Prozentgehaltes des Fettes in der Milch — auch zur genaueren Feststellung der Intensität der weißen Färbung und der Trübung des Transsudats gebraucht werden könnte, beispielsweise als ein Glasgefäß von einem bestimmten Volumen, das mit einer Skala zur Feststellung des Durchsichtigkeitsgrades der in ihm befindlichen Flüssigkeit versehen ist.

Auch mikroskopisch waren unsere künstlichen milchartigen Flüssigkeiten den milchartigen Ergüssen unserer Kranken vollkommen ähnlich, — wir meinen dabei nicht die Bodensätze, sondern eben die Flüssigkeit selbst. So konnten in einem Tropfen 4proz. Lösung des Homogens im serösen Ergusse unter dem Mikroskop (bei 480facher Vergrößerung) fettige Körnchen mit Brownscher Bewegung etwa ebenso oft vorgefunden werden, wie im Ergusse VII des Kranken J. Gr.; in einer $\frac{1}{2}$ proz. Lösung ebenso oft, wie im Ergusse XIV; in einer 4proz. Chyluslösung des 3. Hundes ebenso oft, wie im Ergusse XV usw. All diese Bestimmungen konnten nur mit annähernder Genauigkeit ausgeführt werden, da das Urteil über die Menge der Körnchen in einem Gesichtsfeld sehr subjektiv ist und die Dicke der unter dem Mikroskop betrachteten Flüssigkeitsschicht wohl kaum gleich groß in allen Fällen war.

Mit unsern künstlichen, milchartigen, zweifellos fettigen Flüssigkeiten haben wir alle Untersuchungen angestellt, die von der Mehrzahl der Autoren, von Quincke angefangen, als Beweismittel angesehen werden, daß die milchige Trübung ihrer Flüssigkeiten nicht vom emulgierten Fett oder wenigstens nicht ausschließlich von ihm abhängt. Unsere Voraussetzung lautete: wenn die Ergebnisse unserer Untersuchungen an diesen zweifellos fettigen milchartigen Flüssigkeiten mit den Befunden, die die Verfasser mit den „nicht fettigen“, „pseudochylösen“ Flüssigkeiten erzielt haben, vollkommen übereinstimmen werden, so wird diese Übereinstimmung deutlich beweisen, daß derartige Untersuchungen als Beweismittel eines nicht fettigen Charakters der Milchartigkeit nicht dienen können.

Wir erhielten in der Tat eine vollkommene Übereinstimmung.

Betrachten wir zu allererst das Kennzeichen, das als Hauptbeweis zugunsten des nicht fettigen Charakters der milchigen Trübung angeführt wird, und zwar das Fehlen einer Klärung der Flüssigkeit beim Durchschütteln derselben mit Äther + KOH. Wir haben schon erwähnt, daß eine vollständige Klärung intensiv milchiger Ergüsse mit einem bedeutenden Fettgehalt dabei recht schwer zu erzielen ist. Um sich in der Schwierigkeit auf diese Weise die fettige Opalescenz zu beseitigen, vollständig zu überzeugen, unterzogen wir schwach opalescierende Flüssig-

keiten, beispielsweise ½, 1, 2 proz. Lösungen von Chylus, homogenisierter oder gewöhnlicher Milch bald im Wasser, bald in serösen Transsudaten einem wiederholten Durchschütteln mit Äther und konnten dabei stets beobachten, daß eine vollständige Klärung dieser Flüssigkeiten, sogar nach vorherigem Zusatz von Lauge, mit der größten Mühe erzielt wurde, trotzdem sie eine geringfügige Menge des emulgierten Fettes (etwa 0,015 bis 0,06 Proz.) enthielten. Indem wir gleichzeitig unter ganz gleichen Bedingungen zwei gleich stark opalescierende Mischungen, die sich nur durch die Feinheit der Fettverteilung unterschieden (z. B. eine ½ proz. Lösung im serösen Transsudat eines Homogens mit 0,015 Proz. Fett und eine 1 proz. Lösung in derselben Flüssigkeit einer gewöhnlichen Milch mit 0,03 Proz. Fett) in zwei Trichtern durchschüttelten, überzeugten wir uns, daß, je feiner die Fettemulsion, desto schwerer löst sich das Fett im Äther auf und desto langsamer verschwindet die milchige Trübung.

Indes finden wir in der letzten (1909) deutschen Ausgabe von Hoppe-Seyler (S. 644) folgendes: „Milchähnliches Aussehen der Flüssigkeit ist in der Regel durch fein verteiltes Fett bedingt (Blutplasma und Serum zeigen normalerweise häufig während der Verdauung diese Beschaffenheit), kann aber auch durch Eiweiß (meist wohl eine Globulinphosphatidverbindung) verursacht sein. Handelt es sich um Fett, so bewirkt Schütteln mit Äther nach vorausgegangenem Zusatz von etwas Natronlauge völlige Klärung. Eine nicht durch Fett bedingte milchige Beschaffenheit ist auf diese Weise nicht zu beseitigen."

Wir wollen auf diesen Erscheinungen nicht mehr stehen bleiben, da wir sonst genötigt wären, das oben Gesagte von neuem zu wiederholen.

Ad 3. Gegen den fettigen Charakter der Trübung in den milchartigen Ergüssen, die einen geringen Fettgehalt (unter 1,5 pro Mille) aufweisen und beim Durchschütteln mit Äther nicht klarer oder unvollständig klar werden, und zugunsten der Ansicht, daß die in diesen Flüssigkeiten aufgeschwemmten, die Opalescenz bedingenden Körnchen nicht fettiger, sondern albuminöser Natur seien (nach Quincke, Ketly, Achard u. a. „albuminoide" Körnchen), sprechen, der Meinung der Mehrzahl von Autoren nach, folgende mikrochemische Reaktionen:

a) Diese Körnchen nehmen bei der Behandlung mit Sudan und Osmiumsäure die für Fett charakteristische Färbung nicht an, und

b) beim Zusetzen von Äther zu einem Tropfen der Flüssigkeit auf einem Objektträger oder bei leichtem Erwärmen desselben konfluieren diese Körnchen nicht in größere Tröpfchen, was an zweifellos fettigen milchigen Flüssigkeiten stets beobachtet werden soll.

Wir haben auf Grund der bis jetzt veröffentlichten Materialien die Richtigkeit dieser in der Literatur allgemein anerkannten Grundsätze geprüft und sind zur Überzeugung gekommen*), daß es einigen Autoren (Zawadsky, Muttermilch, Wilson, H. Strauß (1902), Kahn,

*) Näheres siehe in der Dissertation, S. 76 bis 79.

Nathan-Larrier, Lestschinsky, Reichenbach, Sarrazin, Smidt-Guttmann, Straus, Kamiensky, Poupy, Corney und Mac Kibben, Storoschewa u. a.) gelungen ist, mit zweifellos fettigen milchartigen Ergüssen diese oder jene mikrochemische, angeblich für Fett charakteristische Reaktionen zu erzielen; andere Autoren (Handmann, Secrétan, Storoschewa, Jousset u. a.) erhielten mit analogen Flüssigkeiten negative Ergebnisse; den dritten (Merklin, Micheli und Mattirolo, Menetrier und Gaucler, Bernert, H. Strauß (1902), Poupy) gelang es, diese Reaktionen an nicht fettigen Flüssigkeiten nachzuweisen, woraus sie den Schluß ziehen, daß in denselben fettige Körnchen, wenn auch in geringer Menge vorhanden sind; schließlich meinen die vierten (Poliakoff, Achard, Sainton, Souques, Achard und Laubry, Bernert, Wallis und Schölberg u. a. m.), denen diese Reaktionen an „pseudochylösen" Flüssigkeiten nicht gelungen sind, daß die negativen Befunde einen nicht fettigen, folglich (?) albuminösen Charakter der Körnchen nachweisen.

Wie wir sehen, kann man schwerlich eine größere Mannigfaltigkeit der Ergebnisse und folglich auch einen größeren Mangel an Beweisen sich vorstellen; jedoch finden auch jetzt noch die obenerwähnten Thesen, die sich weniger auf Beobachtungen als auf theoretische Betrachtungen stützen, beinahe allgemeine Anerkennung. Dies ist um so sonderbarer, da ja von allen Autoren, soviel wir wissen, nur Jousset versucht hat, in dieser Frage Klarheit zu schaffen und sie vom theoretischen Standpunkt aus zu beleuchten. Dem letzteren ist es gleichfalls nicht gelungen, mikrochemische Fettreaktionen mit den evident fettigen Emulsionen zu erhalten, jedoch aus diesem Grunde sagt Jousset: „On s'est trop hâté de conclure à la nature protéique de ces granulations" (S. 121), da die letzteren sich durch keine der Anilinfarben, weder basische noch auch saure, färben lassen. Jedoch, nach Jousset, gibt es keine einzige Eiweißsubstanz, die diese Farben nicht aufgenommen hätte. Wenn jedoch Ac. osmicum und andere Farben auf molekulare Fettkörnchen keine Wirkung haben, so geschieht es, nach Jousset, ausschließlich infolge derselben Ursachen, wodurch er auch die Unauflösbarkeit dieser Körnchen beim Schütteln mit reinem Äther erklärte, und zwar: 1. durch die Unfähigkeit der Fettkörnchen, durch diese Farben benetzt zu werden, 2. infolge der oberflächlichen Spannung und vielleicht auch 3. durch Anwesenheit von Seifenschichten um die Fettkörnchen herum. Nach Jousset können also diese widerstandsfähigen Körnchen nur durch solche histologische Färbemethoden gefärbt werden, wo eine Ätzsubstanz („un mordant") mitwirkt, wie z. B. die Ziehlsche Flüssigkeit. Andererseits beginnt auch Ac. osmicum auf die Körnchen erst nach längerem Kontakt einzuwirken oder nach Hinzufügen von Spuren von Alkohol, das das Benetzen erleichtert.

Wollen wir zunächst die Ergebnisse unserer eigenen Untersuchungen mitteilen.

Die besagten mikrochemischen Reaktionen haben wir an evident fettigen milchartigen Emulsionen, Homogen und Chylus, ausgeführt, sowohl an reinen, als auch an den in verschiedenem Verhältnis mit Wasser

oder serösen Flüssigkeiten u. a. vermengten, und haben folgendes beobachtet.

Beim Erwärmen des Objektträgers mit einem Tropfen zur Hälfte mit Wasser verdünnten Chylus oder Homogen beobachteten wir das Konfluieren in größere Tropfen nur einer geringen Zahl der Fettkörnchen, der größte Teil derselben erlitt dabei keine Veränderung.

Beim mikroskopischen Betrachten eines Homogentropfens, der vorher im Reagensglase in einem Wasserbad während 10 Minuten bei 50°, 80° und sogar 100° erwärmt wurde, konnten wir absolut kein Konfluieren der Körnchen in größere Tropfen konstatieren.

In einem Chylus- oder Homogentropfen, der auf einem Uhrglase mit 5 bis 8 Äthertropfen vermengt wurde, haben wir nach der Verdunstung des Äthers in der Tat im Mikroskop eine mäßige Quantität größerer Fetttropfen gefunden, doch auch zugleich eine zahllose Menge kleiner staubartiger Körnchen, wie es vor der Beimischung des Äthers der Fall war. Bei Wiederholung desselben Versuches an mit 20fachem Quantum Wasser verdünntem Homogen konnten wir das Konfluieren nur mit größter Mühe konstatieren und am 50fach verdünnten Homogen, wo also der Fettgehalt 0,08 Proz. betrug, war es überhaupt nicht zu merken.

Wir versuchten bei dieser Reaktion dasselbe Verfahren anzuwenden, das von mehreren Autoren beschrieben wird: zu einem auf dem Objektträger befindlichen Tropfen der zu untersuchenden Flüssigkeit wurde 1 bis 2 Äthertropfen zugesetzt, darauf umgerührt, durch ein Deckglas bedeckt und im Mikroskop betrachtet. Den von uns gemachten Beobachtungen gemäß hätte dieses Verfahren überhaupt nicht angewandt werden sollen, weil dabei in der Flüssigkeit Strömungen entstehen und infolge der Ätherverdunstung sich unter dem Deckglas Lufträume bilden, was die Beobachtung dermaßen erschwert, daß es unmöglich ist, über das Konfluieren von Körnchen zu urteilen. Das Betrachten des Präparates einige Zeit nachdem die Ätherverdunstung aufgehört hat und die Strömungen verschwunden sind, bessert nicht zusehends die Beobachtungsverhältnisse, da das Präparat durch Anwesenheit einer großen Zahl von Luftblasen bereits verdorben ist.

Was die Resultate des Färbens mit Osmiumsäure oder Sudan der Fettkörnchen des Chylus oder des Homogens oder ihren Mischungen mit durchsichtigen Flüssigkeiten betrifft, so ist es uns nicht gelungen, im Mikroskop das Schwärzen resp. Röten derselben zu beobachten. Das Einzige, wovon die Rede sein kann, ist das Auftreten eines grauen Farbentons von der Osmiumsäure und eines rötlichen vom Sudan im ganzen Gesichtsfeld. Jedoch sind diese Farbentöne so schwach, daß bei mikroskopischen Untersuchungen die sogar unter den erfahrensten Forschern herrschende Meinungsverschiedenheit sehr verständlich ist, wenn es zu entscheiden gilt, welches von den Präparaten mit Sudan oder Osmiumsäure bearbeitet ist und welches eine natürliche Flüssigkeit aufweist. Wir überzeugten uns davon, als wir unsere Präparate den Kollegen in der Klinik vorwiesen. Nur die größeren, wie kleine Tropfen aussehenden Fettkörnchen ließen sich durch Osmiumsäure schwarz, durch Sudan rot färben, also wenn wir das Präparat auf dem Mikroskoptischchen bei 400- bis 500facher Vergrößerung herumschieben und nur größere Tropfen treffen, so wird dem Beobachter nicht schwer fallen, die Diagnose aufzustellen. Da-

gegen bietet die makroskopische Diagnostik nicht die geringste Schwierigkeit dar, und das bloße Auge kann sofort einen Tropfen reinen Chylus resp. Homogen u. a. von einem mit Osmiumsäure vermischten Tropfen der Farbe nach unterscheiden.

Die spezifische Farbe der Fettkörnchen ist ebenso wie das Konfluieren beim Erwärmen oder beim Bearbeiten mit Äther in den Mischungen dieser Emulsionen mit klaren Transsudaten noch schwieriger zu erkennen als im natürlichen Chylus oder Homogen.

Unsere Beobachtungen zusammenfassend, müssen wir bemerken, daß in Mischungen des Chylus mit durchsichtigen Transsudaten, also unter solchen Bedingungen, die denen in natürlichen milchähnlichen Ergüssen vollkommen entsprechen, ist uns, gleich Jousset, bei aller Mühe kein einziges Mal gelungen, eine von den mikroskopischen Fettreaktionen zu erhalten. Wenn es uns manchmal auch gelang, auf reinem Chylus und besonders Homogen einige von diesen Reaktionen zu beobachten, so war es 1. nur an sehr geringer Zahl der Fettkörnchen der Fall; der größte Teil derselben erfuhr dabei keine evidenten Änderungen, und 2. wurde die Reaktion technisch etwas anders ausgeführt als es bei anderen Autoren beschrieben ist.

Es fragt sich nun, was ist hierfür der Grund, und wie man sich die Meinungsverschiedenheit der Autoren deuten müsse, die diese Reaktionen ausgeführt haben. Wir fühlen uns nicht berechtigt, die Mannigfaltigkeit der von ihnen gewonnenen Resultate nur der verschiedenen Methodik zuzuschreiben, denn außer den genannten Fällen haben wir selbst beim Ausführen dieser Reaktionen keine Abhängigkeit der Ergebnisse von irgendwelcher Methodik bemerken können. Trotz des Brauches, sich stets nur nach positiven Resultaten der Untersuchungen zu richten, sind wir im gegebenen Falle eher geneigt, ein größeres Vertrauen den negativen Resultaten zu schenken, während die ersteren, zugleich weniger zahlreichen, der Fehlerhaftigkeit und Ungenauigkeit der Beobachtungen zuzuschreiben sind.

Wir stützen uns hier nicht allein auf negative Resultate eigener Beobachtungen, sondern auch auf eine Reihe theoretischer Betrachtungen. In der Tat, weshalb sollten wir erwarten, daß das fein emulgierte Fett beim Erwärmen in größere Tröpfchen konfluieren würde, d. h. daß das Emulgieren des Fettes dabei geringer werden sollte, wenn selbst die Milch, eine bedeutend gröbere und folglich weniger dauerhafte Emulsion, nicht allein das Erwärmen, sondern sogar ein längeres Sieden ohne evidente Veränderungen des Emulgierungsgrades des Fettes erträgt.

Wenn ferner reiner Äther, wie wir oben gesehen haben, die Fettkörnchen der milchartigen Ergüsse nur allmählich und mit Mühe auflöst, wie kann man denn erwarten, daß 1 bis 2 Tropfen davon, auf einem Objektträger mit einem Tropfen der milchartigen Flüssigkeit vermischt, das Zusammenfließen dieser Körnchen in größere Tropfen verursachen wird? Dies könnte nur in dem Falle zustande kommen, wenn der Äther die Körnchen aufgelöst hätte und darauf verdunstet wäre; da aber eine solche Auflösung durch 1 bis 2 Äthertropfen nur in minimaler Menge stattfinden

wird, so kann man das Entstehen einer mehr oder weniger merklichen Anzahl größerer Fetttropfen kaum erwarten.

Viel interessanter und auf den ersten Blick weniger verständlich ist der Umstand, daß die Fettkörnchen milchartiger Ergüsse weder Osmiumsäure, noch auch Sudan oder andere für Fett spezifische Farben aufnahmen.

Wir können unmöglich mit den Erklärungen von Jousset über die „Inaktivität" dieser Farben einverstanden sein. Vor allem ist nicht klar, weshalb Jousset meint, daß die 1proz. Wasserlösung der Osmiumsäure oder die gesättigte Alkohollösung des Sudan die Wasseremulsion des Fettes nicht benetzen würde? Das Benetzen muß hier stattfinden. Als wir im Reagensglase zu 10 ccm Chylus, Milch, Homogen oder unserer natürlichen oder künstlichen milchartigen Flüssigkeiten 2 bis 3 Tropfen irgendeiner Farbe hinzufügten, bemerkten wir nicht allein das Benetzen, sondern auch ein rasches Färben der Flüssigkeiten in schwarze resp. rote Farbe. Ferner beim Dosieren der Quantität der Flüssigkeit einerseits und der Färbesubstanz andererseits überzeugten wir uns, daß sowohl die milchartigen Ergüsse, als auch die Mischungen von Chylus mit serösen Transsudaten sich schneller und intensiver färben als Homogen, und das letztere besser als Milch, d. h. die feinen Fettemulsionen sind dem Einfluß der auf Fett wirkenden Farben zugänglicher. Also ist es überflüssig, auf oberflächliche Spannung noch auf die problematische Existenz von Seifenschichten um die Fettkörnchen herum sich zu berufen.

Auch können wir nicht die Ansicht (oder Beobachtung?) von Jousset bestätigen, daß die Körnchen hauptsächlich solche Farben aufnehmen, die eine Ätzsubstanz enthalten, z. B. das Ziehlsche Fuchsin, oder daß durch Zusatz von Alkohol in Spuren das Färben mit Osmiumsäure erleichtert werde. Durch die letzte Behauptung widerspricht der Autor sich selbst, denn falls der Zusatz von Alkohl das Färben der Fettmoleküle mit einer Wasserlösung der Osmiumsäure erleichtert, warum sollte alsdann die Alkohollösung des Sudans dieselben nicht färben?

Also das Färben der Fettemulsionen mit Osmium, Sudan usw. findet statt, wovon wir uns makroskopisch überzeugen können. Es fragt sich nur, warum diese Färbung bei der mikroskopischen Untersuchung nicht konstatiert wird? Wir meinen, daß hier derselbe Grund vorliegt wie für die Erscheinung, daß die Erythrocyten schwach rosagelb, die Geldrollen tief rosagelb und ein Bluttropfen hellrot gefärbt erscheinen. Die Bedingungen beim Empfang der Farbenempfindungen während der makroskopischen Untersuchung und während der Beobachtung unter dem Mikroskop sind grundverschieden. Die mikroskopische Beobachtung basiert allein auf den ins Auge dringenden durchgehenden Lichtstrahlen, makroskopisch jedoch vor allem aus den von der Oberfläche des Körpers oder aus seiner Tiefe reflektierten Strahlen.

Ohne sich in die Einzelheiten der Frenelschen Erscheinungen der Lichtdiffraktion und der Anwendung dieser Theorie beim Mikroskop einzulassen, wollen wir uns hier mit dem Hinweis begnügen, daß die kleinsten Formelemente, wie es die Molekularkörner des Chylus und der milch-

artigen Ergüsse sind, nicht allein infolge der sie durchdringenden Lichtstrahlen sichtbar werden, sondern vielmehr dank solchen Strahlen, die um ihre Ränder herumbiegen. Jedoch die geringe Anzahl der durch gefärbte Körnchen dringenden und in unser Auge fallenden Strahlen erschwert die Entscheidung, ob schwarze resp. rote Farbe vorliegt. Im Gegenteil, die Farbe der größeren Fetttropfen wird ohne Mühe bestimmt.

Also der negative Ausfall der mikrochemischen Reaktionen mit „pseudochylösen" Flüssigkeiten widerspricht keineswegs der Voraussetzung einer fettartigen Natur der darin suspendierten Molekularkörnchen und zeugt noch weniger für ihre albuminöse Natur, da diese Reaktionen nie positiv ausfallen, und es ist uns nicht recht klar, wie diese Reaktionen sogar an ausgesprochen fetthaltigen Emulsionen hätten positiv ausfallen können*).

Ad 4. Noch einen letzten Beweis zugunsten des nichtfettigen Charakters der das milchige Aussehen der „pseudochylösen" Ergüsse verursachenden Substanz liefert der Umstand, daß bei der Sedimentation (oder Gerinnung) der Eiweißkörper durch Aussalzung, Alkohol, Sieden mit Ac. acet., Mineralsäuren usw. gewöhnlich im Filtrat eine ganz klare Flüssigkeit von dem Eiweißsediment sich absondern läßt, ergo waren diese Flüssigkeiten durch die Eiweißsubstanz getrübt worden. In diesem Sinne haben Poljakow, Sawjalow, Ascoli, Bernert, Joachim, Masing u. v. a. ihre Meinungen ausgesprochen.

Es ist interessant, daß auch in dieser Frage Jousset eine ganz besondere Stellung einnimmt, er allein. Was den Fall von Ascoli anbetrifft, wo der Autor die albuminöse Natur der opalescierenden Substanz dadurch beweist, daß es ihm gelungen sei, die Flüssigkeit durch Aussalzung der Eiweißkörper zu klären und durch Auflösung derselben eine milchartige Lösung zu erhalten, meint Jousset mit Recht, dies sei noch kein Beweis, da „tout cela nous l'avons fait et avec des liquides dont la lactescence était manifestement...dépendante surtout de la graisse" (S.70). Es ist Tatsache, daß beim Herausfallen der Eiweißkörper infolge der Aussalzung (oder anderer Ursachen) sie mechanisch auch die trübende Substanz mit in den Bodensatz ziehen, ohne daß die die Sedimentation hervorrufende Substanz auf die im Bodensatz zurückbleibenden Fetteilchen direkt einwirkte. Das Experiment von Ascoli, sagt Jousset, ist nicht überzeugend, weil dabei aus der Flüssigkeit die trübende Substanz nicht allein entfernt wird.

Noch bevor wir die Abhandlung von Jousset kennen lernten, haben wir alle Versuche, die den nichtfettigen Charakter der milchigen Trübung

*) In Fällen von Chylurie, Chylorrhoea, Lipämie u. dgl. haben die Autoren oftmals sowohl positive Resultate der mikrochemischen Untersuchung (Litten, Hnatek, Fr. Straus, Gumprecht, P. Krause u. a.), als auch negative (Hertz Sacquepée, Neißer und Bräuning, Widal und Sicard u. a.) und undeutliche (Predtetschensky) beschrieben. Jedoch halten wir die ersteren für einen Beobachtungsfehler.

von Ergüssen durch Klärung derselben mittels der Sedimentation der Eiweißkörper beweisen wollen, für ein unerklärliches Mißverständnis gehalten und fragten, wie konnten doch die Autoren verneinen, daß die Fettkügelchen durch herausfallende Eiweißkörper rein mechanisch mit in den Bodensatz gezogen werden. Es hat beinahe keiner von ihnen (mit Ausnahme von Verdelli (1897), Micheli und Mattirolo (1901), Bernert, Wallis und Schölberg und einigen anderen) das Eiweißsediment mit Äther behandelt, also hat keiner auch vorausgesetzt, daß im Bodensatz das aus der Flüssigkeit mechanisch niedergeschlagene Fett enthalten sei. Jedoch, wie bekannt, bildet die Sedimentation der Eiweißkörper der Milch durch Alkohol, $(NH_4)_2SO_4$, durch Sieden mit Ac. acetic. u. a. Mitteln stets einen massiven milchweißen Bodensatz, von dem sich durch Filtration eine durchsichtige, fast farblose Flüssigkeit absondern läßt. Daraus aber kann man doch noch nicht den Schluß ziehen, daß die Opalescenz der Milch vom Eiweiß und nicht vom Fett abhängt!

Durch Alkohol, durch Sieden mit Ac. acetic. oder durch Zusetzen von $(NH_4)_2SO_4$ haben wir das Eiweiß aus unseren künstlichen milchartigen Flüssigkeiten — 4 bis 6 proz. Mischungen von Chylus oder Homogen mit serösem Transsudat — sedimentiert und erhielten jedesmal massive weiße Bodensätze und ganz klare Filtrate; die Bodensätze, die mit einer schwachen Salz- oder Sodalösung geschüttelt wurden, ergaben eine milchig opalescierende Flüssigkeit, die sich beim Schütteln mit Äther merklich, wenn auch nicht vollkommen aufhellte. Es ist also klar, daß auch das sehr fein emulgierte Fett bei der Sedimentation der Eiweißkörper durch dasselbe mit in den Bodensatz gezogen wird, weshalb auch die Flüssigkeit ihre Opalescenz verliert; hieraus kann man aber nicht schließen, daß die opalescierende Substanz albuminöser Natur ist.

Wir haben dieser im Grunde so einfachen und seit lange gelösten Frage so viel Aufmerksamkeit gewidmet und selbst für nötig gehalten, eine Reihe von Versuchen mit künstlichen milchartigen Flüssigkeiten aufzustellen, da in der neueren Literatur, trotz der Abhandlung von Jousset, die Klärung der milchigen Flüssigkeit bei der Sedimentation der Eiweißkörper als Beweis des nicht fettigen Charakters der milchigen Trübung angeführt wird.

So hat z. B. Masing (1907, S. 233) eine künstliche milchartige Flüssigkeit durch Zerreiben von 0,29 des Ätherextraktes*) mit 50 ccm klarer ascitischen Flüssigkeit erhalten und obgleich letztere erst nach Zerreiben mit Ätherextrakt ein milchartiges Aussehen erhielt, nennt der Autor sie unverständlicherweise „pseudochylös“ und schreibt den Ursprung der milchigen Trübung dem Eiweiß zu, und zwar nur aus dem Grunde, daß die Flüssigkeit beim Schütteln mit Äther + KOH nicht ganz, dagegen vollkommen beim Sedimentieren des Eiweißes sich aufhellte.

II. Positive Beweise.

Man hätte uns wohl einwenden können, daß wenn auch geringe Mengen des fein emulgierten Fettes dem Ergusse milchartiges Aussehen ver-

*) Bei Bearbeitung mit Äther einer dem Autor zur Verfügung gestellten milchigen Flüssigkeit.

leihen, so folgt daraus noch gar nicht, daß das milchige Aussehen der von verschiedenen Autoren als „nichtfettige" beschriebenen Ergüsse dem geringen Quantum emulgierten Fettes und nicht anderen Substanzen zugeschrieben werden müßte, die von Autoren in ihren Ergüssen vorgefunden und als Ursache der milchigen Trübung angesehen wurden.

Selbstredend sind wir nicht imstande, zu beweisen, daß die milchige Opalescenz der von Autoren als „nichtfettige pseudochylöse" beschriebenen Ergüsse tatsächlich vom emulgierten Fett herrührte; dies veranlaßt uns, die von verschiedenen Autoren zum Beweis der nichtfettigen Herkunft der milchigen Trübung ihrer Ergüsse angeführten positiven Ergebnisse zu prüfen.

Wir müssen vor allem darauf weisen, daß hier keine positiven Beweise für das Herstammen der milchigen Trübung von einer Substanz nichtfettiger Natur vorliegen, sondern von den Autoren auf Grund chemischer und mikroskopischer Untersuchungen aufgestellten Hypothesen. Wir wollen versuchen, dieses zu beweisen.

Die milchige Trübung der pseudochylösen Ergüsse wurde verschiedenen Substanzen und Ursachen zugeschrieben:

1. Micheli und Mattirolo, Groß, Mosse, Pewsner, Sagumenny, H. Strauß (1903) schrieben sie dem in ihren Fällen vorgefundenen Lecithin zu. Das wurde von Bernert, Poljakow, Christen, Zypkin, Wallis und Schölberg u. a. bestritten.
2. Lion, Sawjalow, Talma, Poljakow sahen die Ursache der milchigen Trübung ihrer Flüssigkeiten im von ihnen gefundenen Mucoid; Sagumenny fand diese Substanz in seinem Falle nicht, gibt aber zu, daß sie trüben könne. Dagegen traten auf: Rywosch, Bernert, Zypkin und Masing.
3. Verdelli, Ascoli, Micheli und Mattirolo, Joachim behaupteten, daß die Globuline das milchige Aussehen ihrer Ergüsse verursachen. Mosse u. a. geben es in der Theorie zu. Ihnen widerspricht Jousset.
4. Bernert, Joachim, Chedini, Masing, Carpi, Wallis und Schölberg und Henry schreiben die Opalescenz der Verbindung des Globulins mit Lecithin zu. Zypkin erhebt dagegen Einwendungen.
5. Quincke, Achard, Sainton, Apert, Lehnhartz, Ketly schrieben die Opalescenz der Suspension der feinsten Eiweißkörnchen zu, von unbestimmter Natur und unbekannter Herkunft, vielleicht vom Zerfall der Formelemente herrührend.
6. Jousset und darauf Achard und Laubry, Menetrier und Gaucler, Souques u. a. weisen mit Bestimmtheit darauf hin, daß in ihren Fällen und mehreren andern die milchige Trübung der Flüssigkeit teilweise vom Nucleoalbumin, teilweise vom Fett herrührte. Ihnen entgegnete Zypkin.
7. Eine Reihe von Autoren glaubt, in der milchigen Trübung der pseudochylösen Ergüsse eine Gesamtalteration der „Körpersäfte" zu sehen (z. B. Apert, Achard, Stscherbatschew); Morocho-

wetz, Stscherbatschew, Stradomsky, Storoschewa glauben, das Herausfallen des Eiweißes werde durch ungenügenden Alkaligehalt des Ergusses verursacht; Rywosch (in bezug auf milchartiges Blutserum) und Micheli und Mattirolo setzen eine Verdickung, Polimerisation des Eiweißmoleküls voraus, wie es bei allmählichem Erwärmen der Eiweißlösungen eintritt, was Duclaux hervorhebt; nach Ascoli kann ein dauerndes Befinden des Eiweißstoffes in einem gewissen Medium ihre Lösbarkeit ändern, da nach Hammarsten für Paraglobulin z. B. bereits die geringsten Änderungen im Salzgehalte, der sich chemisch nicht bestimmen läßt, oder in gegenseitigen quantitativen Beziehungen, oder im Gehalt an Kohlensäure genügen, um die Stärke der Lösbarkeit zu beeinflussen; nach Hofmann und Scherer liegt der Grund in der überaus großen Verdünnung des Eiweißes; nach Zypkin, der ungenügende Eiweißgehalt im Erguß (wie z. B. im Blutserum bei Nephritikern und Kachektikern) vermindert die Lösbarkeit eines unbekannten Körpers und bedingt demgemäß die Milchartigkeit dieser Flüssigkeiten.

Daß all diese Theorien nur ungenügend beweiskräftig sind, zeigt a priori ihre große Zahl und Mannigfaltigkeit und auch der Umstand, daß einige von den Autoren selbst ihre anfänglichen Ansichten änderten und gleichzeitig mehrere Theorien anerkannten. Daß diese Theorien nicht genug durch Beweise unterstützt sind, ersieht man auch noch daraus, daß viele Autoren (Ceconi, Stscherbatschew u. a.) versucht haben, irgendeine von diesen Theorien dem Studium ihrer Ergüsse zugrunde zu legen, vermochten aber den eigentlichen Grund der Milchartigkeit nicht festzustellen.

Die Dimensionen der vorliegenden Abhandlung lassen keine eingehendere Besprechung der Befunde der chemischen Untersuchung zu, auf Grund deren die Autoren sowohl das Vorhandensein der Lecithine, der Mucoide, Nucleoalbumine u. a. in ihren milchigen Flüssigkeiten, als auch durch dieselben verursachte milchige Trübung anerkannten. Wir haben es bereits möglichst allseitig in unserer Dissertation (S. 94 bis 132) erörtert, nun aber sind wir gezwungen, nur mit wenigen Daten vorlieb zu nehmen.

Ad 1. Die Unfähigkeit des **Lecithins,** eine milchartige Trübung der Ergüsse zu verursachen, wird am besten dadurch bewiesen, daß die Autoren (Micheli und Mattirolo), die ganz zuerst darauf wiesen und sich auf Befunde des Experiments stützten, sich gezwungen sahen, bereits nach einem Jahr von ihrer Ansicht abzustehen. In keinem einzigen Falle (bei Groß, Pewsner, Sagumenny u. a.), wo die „pseudochylöse“ Trübung durch Lecithin bedingt sein sollte, war die trübende Substanz, resp. Lecithin, aus der Flüssigkeit isoliert, in reinem Zustande erhalten worden; folglich blieb unbewiesen, daß die Opalescenz vom Lecithin stammte.

Jolles, Christen u. a. fanden erhebliche Quantitäten (bis 0,316 pro Mille) von Lecithin in klaren ascitischen Flüssigkeiten. Von den

Autoren, die das Herstammen der milchartigen Trübung vom Lecithin beweisen wollten, hat keiner Kontrollversuche mit klaren Ergüssen angestellt, während Zypkin, der diese Kontrollversuche zuwege brachte, positive Lecithinreaktionen erhielt, sowohl mit „pseudochylösen" als auch serösen Flüssigkeiten.

Ad 2. Die genannten Entgegnungen beziehen sich gleichfalls auf die Hypothese von den **Mucoiden,** die, abgesehen davon, von allen Autoren mit Ausnahme der obengenannten anerkannt wird. Überdies, wie Bernert mit Recht gezeigt hat, werden die Mucoidstoffe durch Zusetzen von Alkohol zum klaren Filtrat entdeckt, das nach Enteiweißung der anfänglichen Flüssigkeit durch Sieden mit Ac. acet. erhalten worden war, so daß dem Mucoid „zumindest in den meisten Fällen nicht die Schuld zugemessen werden kann", die Milchartigkeit bewirkt zu haben. Endlich, wie bekannt, sind die Mucoide leicht lösbar sogar in Spuren von Laugen und geben vollkommen klare Lösungen. Zypkin fand während seiner Kontrollversuche Mucoide sowohl in milchartigen als auch in klaren Ergüssen.

Ad 3. In der gesamten Literatur, soviel uns bekannt ist, bestreitet Jousset allein die Möglichkeit der Abstammung der milchigen Trübung von **Globulinen.** Wenn wir aber die Abhandlungen der Autoren studieren, die diese Möglichkeit anerkennen (Mosse, Ketly, Masing, Storoschewa u. a.) und sie nachweisen (Verdelli, Ascoli, Micheli und Mattirolo u. a.), so finden wir daselbst keinen andern Beweis als den, daß sich die Flüssigkeit bei der Sedimentation der Eiweißstoffe klärte, jedoch nicht beim Schütteln mit Äther.

Ad 4. Deshalb soll gleich von den **Lecithglobulinen** die Rede sein. Diese Theorie verdient eingehender erörtert zu werden, da sie in der letzten Zeit bedeutende Verbreitung gefunden hat (Carpi, Wallis und Schölberg u. a.).

Bernert hat sich zuerst dafür ausgesprochen, daß das milchige Aussehen von pseudochylösen Ergüssen in einigen Fällen durch Lecithglobuline hervorgerufen wird. Die Beobachtungen und Schlußfolgerungen von Bernert wurden später von Joachim, Ghedini, Wallis und Schölberg u. a. bestätigt, worauf in der Literatur vielfach Hinweise darauf gemacht wurden, daß diese Ätiologie der milchartigen Trübung als bewiesen gelten könne.

Auf Grund eines eingehenden chemischen Studiums zweier von ihm selbst beobachteten Fälle kommt Bernert (S. 77) zur Schlußfolgerung, daß es im größten Teil der Fälle von milchartigen Seren oder Transsudaten sich um deren Trübung durch Lecithglobuline handelt. Eingehende chemische Untersuchungen haben übrigens den Verfasser zu den Schlußfolgerungen kommen lassen, daß vielleicht im Lecithin eine wichtige Ursache enthalten ist, die einige Charaktereigenschaften der Globuline abändert, sei es infolge einer wahren chemischen Verbindung mit denselben oder aber nur in Form einer Anhäufung von Molekülen, die aber den

Aggregatzustand der Globuline abändert und ihre Zerlegbarkeit einschränkt (S. 77). Mit anderen Worten will der Verfasser gar nicht behaupten, daß seine Untersuchungen die Abhängigkeit der milchartigen Trübung von den Lecithglobulinen beweisen.

Wir wollen uns hier nicht in eine eingehende Besprechung der recht interessanten Abhandlung Bernerts*) einlassen und wollen nur darauf hinweisen, daß das Vorhandensein von Lecithglobulinen in den Fällen des Verfassers zwar bewiesen, jedoch der fettige Charakter der milchartigen Bildung nicht widerlegt war: der Verfasser beweist nämlich die pseudochylöse Trübung mit Hilfe derselben Methoden (unvollständige Klärung bei Einwirkung von fettlösenden Substanzen, Klärung mittels Sedimentieren von Eiweißstoffen usw.), deren Unzuverlässigkeit von uns bereits oben erörtert wurde. Beinahe dasselbe muß von den Arbeiten Joachims und der anderen Verfasser gesagt werden.

Ad 5. Wenn wir uns den Abhandlungen von Quincke, Achard, Sainton, Lehnhartz, Ketly u. a. zuwenden, so sehen wir, daß die Autoren selbst aus der neuesten Zeit (Lehnhartz, Ketly) den **Eiweißcharakter der Körnchen,** die angeblich die pseudochylöse Trübung hervorrufen, durch Ausschließen ihres fettigen Charakters (geringer Prozentsatz von Fett, negative Ergebnisse mikrochemischer Reaktion auf Fett, keine Klärung unter der Einwirkung von Äther) beweisen.

Ad 6. Nach Joussets Meinung, der sich später Achard und Laubry, Menetrier und Gaucler und Souques angeschlossen haben, spielen die **Nucleoalbumine** die wichtigste Rolle in der Bildung der nichtfettigen Milchartigkeit. Jousset stützt sich dabei auf folgende Daten. Es war ihm gelungen, einige derartige Flüssigkeiten zu beobachten, deren milchartiges Aussehen nach ihrer Bearbeitung mit fettlösenden Substanzen**) abgeschwächt wurde, die übriggebliebene milchartige Trübung aber unter der Beifügung von Ac. acet. und noch besser von HCl zunächst verschärft wurde, dann aber im Überschuß dieser Säuren gänzlich verschwand. Solche Eigenschaften (Verhalten zu Ac. acet. und HCl) sind den Nucleoalbuminen eigen, weshalb Jousset behauptet, daß diese Substanzen es sind, die einen Teil der Opalescenz von solchen Ergüssen bedingen, die von der Flüssigkeit Adams sich nicht vollständig klären lassen.

Wir haben keinen genügenden Grund dafür, die von Jousset festgestellte Tatsache bezüglich seiner Flüssigkeiten zu bestreiten. Jousset hat zwar, wie die anderen Verfasser vor und nach ihm, die milchartigen

*) Siehe unsere Dissertation, S. 106 bis 112.

**) Der Verfasser benutzte zu diesem Zwecke ausschließlich die Flüssigkeit von Adam, die aus 100 Volumen der Flüssigkeit A und 110 Volumen der Flüssigkeit B besteht.

Flüssigkeit A: Alkohol 90° . . . . . . 833 ccm
offizinale NH_4OH . . . . 30 „
destilliertes Wasser bis zu 1000 „
Flüssigkeit B: Äther sulfur. mit 65° Siedepunkt.

Ergüsse mit Hilfe der Flüssigkeit Adams nicht erschöpft, sondern nur (bis zu einem unbekannten Grade) extrahiert; wir müssen jedoch anerkennen, daß — sofern die übriggebliebene Opalescenz nach Beifügung von Ac. acet. resp. von HCl zunächst zugenommen hat und nachher in ihrem Überschuß gänzlich verschwunden ist — sie jedenfalls nicht durch die ätherlöslichen Stoffe hervorgerufen war, d. h. sie würde auch in dem Falle nicht verschwinden, wenn der Verfasser die Flüssigkeiten mit Hilfe irgendeiner fettlösenden Substanz erschöpft haben würde: solche in Äther, Benzin u. dgl. m. löslichen Stoffe, die sich durch Essig- oder Salzsäure sedimentieren ließen und in deren Überschuß aufgingen, sind uns nicht bekannt.

Wollen wir ferner zugeben, daß in den Fällen von Jousset tatsächlich Nucleoalbumine vorhanden waren und die übriggebliebene Opalescenz bedingen konnten. Das würde aber, wie wir denken, nur erlauben, von der Möglichkeit, nicht aber von einer bewiesenen Tatsache zu sprechen. Für die letztere Behauptung ist es notwendig, wie auch Jousset selbst es verlangt, daß die eine Trübung hervorrufende Substanz, die im vorliegenden Falle die übrigbleibende Opalescenz bedingt, aus der Flüssigkeit isoliert wird, was aber zu tun Jousset sogar nicht versucht hat. Überhaupt beruhen alle Schlußfolgerungen Joussets über die chemische Natur der Substanz mit der übriggebliebenen Opalescenz ausschließlich auf dem Verhalten dieser Substanz zur Essig- und zur Salzsäure. Jousset hat daran keine anderen Untersuchungen angestellt, als da sind: künstliche Verdauung, Verhalten zu Alkalien, zur Dialyse. Er hat nicht einmal den Versuch gemacht, das Vorhandensein von Phosphor darin zu beweisen.

Und trotz alledem behauptet Jousset, daß nicht nur in seinen, sondern überhaupt in allen Fällen, in denen nach einem Durchschütteln mit der Flüssigkeit von Adam eine (wenn auch geringere) Opalescenz zurückblieb, dieselbe von den Nucleoalbuminen abhing. Dieser Behauptung kann ein Fall von Jousset selbst gegenübergestellt werden, in dem der Verfasser das Vorhandensein von Nucleoalbuminen in einer bedeutenden, wenn auch nicht genau bestimmten Menge konstatierte, das milchartige Aussehen aber der Flüssigkeit unter der Einwirkung des Reaktivs von Adam vollständig verschwand.

Überhaupt ist die Literatur sehr arm an Angaben über das Vorhandensein oder Fehlen von Nucleoalbuminen und Nucleoproteiden in milchartigen Flüssigkeiten. Das wird wohl der Grund sein, weshalb Jousset nirgends auf Fälle hinweist, die seine Auffassung bekräftigen könnten.

Andererseits hat z. B. Zypkin Nucleoalbumine in durchsichtigen Ergüssen vorgefunden, wogegen Bernert ihr Vorhandensein in seinen „pseudochylösen" Fällen nicht hat feststellen können. Achard und Laubry, Menetrier und Gaucler und Souques beweisen das Vorhandensein von Nucleoalbuminen in ihren Fällen mit denselben Verfahren wie Jousset, weshalb diese Arbeiten nicht viel zur Klärung der Frage beitragen.

Ad 7. Was die in P. 7 genannten ätiologischen Momente der „pseudochylösen" Milchartigkeit anbetrifft, so kann hier nicht von Beweisen, sondern nur von Hypothesen pathogenetischer Art die Rede sein, die meistenteils auf Grund einer Analogie mit anderen Erscheinungen ausgesprochen wurden.

Alle diese Hypothesen haben das unter sich gemein, daß sie Eiweißkörper, und zwar nicht besondere, sondern solche, die sich gewöhnlich in Transsudaten und Exsudaten des Organismus befinden, als die Ursache der Opalescenz betrachten.

Der größte Teil dieser Hypothesen bedarf wohl keiner Kommentare. Da sie nur auf Grund einer Analogie aufgestellt und durch keinerlei positive Ergebnisse des Studiums des einschlägigen Materials bekräftigt sind, so können sie überhaupt nicht auf ihre Richtigkeit geprüft werden. Wir denken, daß sie nur in dem Falle eine ernstliche Aufmerksamkeit verdienen würden, wenn der Umstand bewiesen wäre, daß die nicht fettige milchartige Trübung durch Eiweißkörper hervorgerufen wird.

Eine größere Aufmerksamkeit verdient die Hypothese von Zypkin, da sie durch entsprechende Beobachtungen auf ihre Richtigkeit geprüft werden kann. Zypkin hat, wie es scheint, seine Hypothese unabhängig von Hofmann und Scherer aufgestellt, und zwar auf Grund seines eigenen Falles, in dem vier in Zwischenräumen von 1 bis 3 Wochen ausgeführte Abdominalpunktionen eine allmähliche Abschwächung und zuletzt das gänzliche Verschwinden des milchartigen Charakters der Flüssigkeit ergaben, wobei der Eiweißgehalt mit jeder neuen Punktion tatsächlich zunahm: 1 pro Mille, 3 pro Mille, 5 pro Mille und schließlich 7 pro Mille. „Dieser Umstand", sagt der Verfasser, „bringt unwillkürlich den Gedanken, daß der quantitative Eiweißgehalt auf die Löslichkeitsverhältnisse desjenigen chemischen Körpers, der die Farbe der pseudochylösen Ergüsse bedingt, einen einschneidenden Einfluß ausübt."

Zur Prüfung der Behauptung von Zypkin wollen wir uns den Fällen mit den wiederholten Punktionen und mit einer möglichst verschiedenen „nicht fettigen" milchartigen Trübung zuwenden. Derartige Fälle sind z. B. von Veil, Lion, Letulle, Bernert, Ketly, Masing u. a. beschrieben; leider ist der Prozentgehalt Eiweiß in jeder der Flüssigkeiten nur bei Bernert und Ketly angeführt. Der Fall von Bernert kann eher gegen die Hypothese von Hofmann-Zypkin ausgelegt werden, da die eine der zwei Flüssigkeiten mit gleichem milchartigen Aussehen 25 pro Mille, die andere 15 pro Mille Eiweiß enthielt. Der Fall von Ketly zeigt gleichfalls eine geringe Übereinstimmung mit der Hypothese, da zwei seiner Flüssigkeiten (die 1. und die 2.) bei verschiedenem Eiweißgehalt eine gleiche Opalescenz, einige andere Flüssigkeiten bei gleichem Eiweißgehalt (20 pro Mille) einen verschiedenen Grad der milchartigen Trübung aufwiesen. Abgesehen davon kann ein Eiweißgehalt von 15 bis 20 pro Mille, desto mehr von 50 pro Mille, wie das bei der 4. Flüssigkeit von Ketly der Fall war, nicht als gering angesehen werden, da er demjenigen gleichkommt, der gewöhnlich bei serösen, eiterigen, hämorrhagischen, chylösen usw. Exsudaten und Transsudaten beobachtet wird.

Auf die Frage von dem quantitativen Eiweißgehalt in pseudochylösen Flüssigkeiten eingehend (im Anschluß an die Theorie von Hofmann), behauptet Bernert, daß in der einschlägigen Literatur so große Schwankungen (von 1,01 pro Mille bis auf 97 pro Mille) angegeben sind, daß es unmöglich ist, daraus Durchschnittszahlen abzuleiten.

Indem wir die in der Literatur als positive Beweisgründe für den nicht fettigen Charakter der Opalescenz von „pseudochylösen" Ergüssen angeführten Angaben zusammenfassen, in denen das milchartige Aussehen auf Lecithin, Mucoid, Lecithglobuline, Nucleoalbumine, Eiweißkörnchen u. dgl. m. zurückgeführt wird, müssen wir zum Schluß kommen, daß es u. E. keinem Verfasser gelungen ist, mittels chemischer Untersuchung das Entstehen der milchartigen Trübung durch irgendwelche der aufgeführten Substanzen zu beweisen Da, wie wir gesehen haben, auch die negativen Beweise sich als haltlos erwiesen haben, so kann überhaupt die Existenz der nichtfettigen milchartigen Trübung nicht für bewiesen gelten. Wir wollen aus diesem Grunde nicht auch die Möglichkeit ihrer Existenz verneinen, behaupten aber, daß die nichtfettige Opalescenz für milchartige Ergüsse bestritten werden kann*).

Was die Frage betrifft, inwiefern die Bezeichnung „pseudochylös" für eine besondere Gruppe von milchartigen Ergüssen beibehalten werden muß, so wollen wir nach einer allseitigen Übersicht der physikalischen, chemischen, mikroskopischen usw. Eigenschaften dieser Flüssigkeiten, sowie nach dem Studium ihrer Ätiologie, ihrer Pathogenese usw. auf diese Frage eingehen.

Hier wollen wir noch auf den Umstand hinweisen, daß bis zur Zeit u. W. nur Jousset die herrschende Klassifikation der milchartigen Ergüsse in fettige und nichtfettige bestritten hat. Diesem Verfasser zufolge lassen sich die uns interessierenden Ergüsse in zwei Gruppen zusammenfassen: 1. „totalement clarifiables par le liquide d'Adam" und 2. „partiellement clarifiables par le liquide d'Adam". Die erste Gruppe Joussets entspricht vollständig der Gruppe der fettigen Ergüsse, und der Verfasser spricht sich nur deshalb gegen die letztere Bezeichnung aus, weil a) die trübende Substanz hier nicht nur durch neutrale Fette, sondern auch durch Lecithin, Cholesterin, Seifen, Fettsäuren usw. gebildet wird, und b) weil die Opalescenz der sog. „nichtfettigen" Ergüsse gleichfalls mehr oder weniger von Fettstoffen bedingt ist.

Die zweite Bezeichnung Joussets stellt für uns insofern ein bedeutend größeres Interesse vor, als sie von dem ablehnenden Verhalten des Verfassers zur „nichtfettigen" resp. pseudochylösen Milchartigkeit zeugt; nach Jousset gibt es keine rein nichtfettigen milchartigen Flüssigkeiten; was aber die sog. pseudochylösen Ergüsse betrifft, so stellen sie

*) Unter gewissen Bedingungen kann in eiweißhaltigen Lösungen in vitro eine Opalescenz hervorgerufen werden, und in einem gleichartigen Stoffe läßt sich eine Opalescenz bei einer der kritischen sehr nahe kommenden Temperatur, z. B. beim Übergang eines Gases in flüssigen Zustand, beobachten.

tatsächlich „fettig-nichtfettige“, nämlich „fettig-nucleoalbuminöse“ Flüssigkeiten vor, entsprechend den „gemischten fettig-nichtfettigen“ Flüssigkeiten Bernerts und andrer Verfasser.

Die Klassifikation von Jousset hat keine Anerkennung gefunden; andrerseits blieb sie auch ohne Kritiken, da die Arbeit von Jousset überhaupt zur Kenntnis von wenigen, nicht nur deutschen, sondern auch französischen Autoren gelangt ist. Die Hypothese von Jousset hat wenigstens den zweifellosen Vorteil vor den herrschenden Auffassungen, daß sie den Unterschied zwischen pseudochylösen und fettigen Ergüssen auf das Vorhandensein von Nucleoalbuminen in den ersteren zurückführt, daß sie ferner nicht auf der Verneinung von beigemischtem emulgiertem Fette in den pseudochylösen Ergüssen besteht und nicht dessen Einfluß auf das Entstehen der „pseudochylösen“ Trübung zurückweist.

D. Fetthaltige milchartige Ergüsse.

Nun wenden wir uns den Ergüssen zu, die ihre Milchartigkeit dem emulgierten Fett verdanken. Die Möglichkeit dieses Ursprungs der Opalescenz wird von keinem Autor negiert. Die Meinungsverschiedenheit besteht hauptsächlich in der Frage über die Herkunft des Fettes, während die Abhängigkeit der Opalescenz der milchigen Ergüsse von Fetten einfach durch Schütteln mit Äther und durch die chemische Untersuchung des Ätherauszugs nachgewiesen wird.

Wir erwähnten bereits, daß Quincke mit Recht der Schöpfer der Lehre von den milchartigen Ergüssen genannt wird, denn er hat nicht allein die Abhängigkeit der Opalescenz vom emulgierten Fett nachgewiesen, sondern sogar zwei Ursprungsquellen des letzteren bezeichnet: das Eindringen in einigen Fällen des Chylus in Körperhöhlen (chylöse Ergüsse), in andern der Produkte der Verfettung und des Zerfalls der Formelemente der Flüssigkeiten (adipöse Ergüsse).

Es muß von Anfang an hervorgehoben werden, daß in keiner von seinen beiden Abhandlungen über die uns interessierende Frage Quincke den Ausdruck „chyliform“ gebraucht, spricht aber nur von chylösen und adipösen Flüssigkeiten. Wo von adipösen, von Quincke selbst beobachteten Ergüssen die Rede ist, erwähnt er weder ihre Milchartigkeit noch auch ihr opakes Aussehen. Wie der Titel der Abhandlungen zeigt, interessiert den Autor weniger das milchige Aussehen der Ergüsse als der Fettgehalt derselben. Die Anwesenheit des Fettes und nicht die milchige Färbung veranlaßt Quincke, von chylösen und adipösen Ergüssen zusammen zu sprechen.

In seinen ersten beiden Fällen hält Quincke das Eindringen des Chylus in die Körperhöhlen für zweifellos: im ersten Fall infolge der Zerreißung des Hauptlymphgefäßes (bei der Sektion nicht konstatiert) und im zweiten Fall infolge der Stagnation des Chylus im Mesenterium mit darauffolgendem capillaren Austritt aus den Darmchyliferen.

Das mikroskopische Bild dieser Flüssigkeiten entspricht vollkommen dem tierischen Chylus: eine Menge kleinster, punkt- oder staubförmiger

Körnchen, einzelne Erythro- und Leukocyten, letztere teilweise mit Fettkörnchen.

Beim Besprechen der adipösen Ergüsse sagt Quincke: „Ascitische Flüssigkeit kann auch noch anders als durch Chyluserguß fetthaltig werden." In einem Falle entleerte der Autor aus der Bauchhöhle „eine hellgelbe, etwas trübe, molkige Flüssigkeit", die „beim Stehen auf der Oberfläche eine dünne gelbweiße Rahmschicht bildet". Mikroskopisch besteht die Rahmschicht aus Körnchenkugeln. „Druck mit dem Deckglas zerstört die Kugeln leicht, ebenso Schütteln im Reagensglas, am besten bei Kalizusatz. Die Flüssigkeit ähnelt dann mikroskopisch der Milch, nur daß die Fetttröpfchen kleiner sind. Wird der Rahm mit etwas Kali versetzt und mit Äther geschüttelt, so setzt sich unten ein klares Transsudat und darüber Äther ab, aus dem man durch Verdunsten ein stark gelb gefärbtes Fett erhält." Darauf sagt Quincke: „In bezug auf Fettgehalt und Rahmbildung in Transsudaten, schließt sich dieser Fall also den als Hydrops chylosus beschriebenen Fällen an, unterscheidet sich von ihnen aber wesentlich durch die Herkunft des Fettes aus zerfallenden Zellen, sowie im Befund dadurch, daß die Menge des Fettes viel geringer, die einzelnen Tröpfchen viel größer und meist noch zu Körnchenkugeln, ähnlich Colostrumkörpern, zusammengeballt waren. Ich möchte für diese Form die Bezeichnung Hydrops adiposus vorschlagen."

Also die einzige äußere Ähnlichkeit der beiden Arten von Ergüssen besteht in der Bildung einer Rahmschicht, jedoch mikroskopisch unterscheidet sich die Rahmschicht der adipösen Ergüsse von einer solchen der chylösen.

Die von Quincke in seiner klassischen Arbeit teilweise als chylöse, teilweise als adipöse beschriebenen Ergüsse sind ihrem Aussehen und ihren mikroskopischen Befunden gemäß so grundverschieden, daß trotz der Anwesenheit von Fett in beiden Arten von Ergüssen ihre Verwechslung eigentlich unmöglich sein sollte. Die in unseren Beobachtungen Nr. 1 und 2 erhaltenen Ergüsse haben eine so große Ähnlichkeit mit den von Quincke beschriebenen, daß wir der Klassifikation dieses Autors folgend die Ergüsse unseres ersten Patienten, besonders I bis VI, als chylöse und des zweiten als adipöse bezeichnen könnten: die letzteren sahen nicht milchartig aus, enthielten ziemlich große Tropfen, meistens in Zellen eingeschlossen usw.

Wir haben in der Literatur (über milchartige Ergüsse) eine Reihe als adipös beschriebener ascitischer Flüssigkeiten gefunden, deren Eigenschaften vollkommen den von Quincke in seinem 3. Fall beschriebenen entsprechen und die wir auch in unserer Beobachtung Nr. 2 konstatieren konnten. Es sind folgende Fälle: der 1. von Brieger, der 2. von Rotmann, der 1. von Bargebuhr, von A. Fraenkel, der 2. von Möhle und mehrere andere.

Wenn man der Klassifikation von Quincke genau folgen wollte, die er auf Grund eigener Beobachtungen aufstellte, so würde die Lehre von den fetthaltigen Ergüssen sehr einfach sein: es existieren fetthaltige,

milchartige, durch Beimischung von Chylus bedingte Ergüsse, und fetthaltige, nichtmilchartige Ergüsse, die nicht emulgiertes Fett, sondern aus Zellen herstammende Fetttropfen enthalten. Eigentlich wurde diese Lehre noch komplizierter, weil Quincke folgende 3 Fälle außer seinem eigenen Fall zur adipösen Gruppe hinzurechnete: 1. von Klebs, 2. von Friedreich und 3. von Lücke und Klebs, wo es bald von „völlig undurchsichtiger milchiger Flüssigkeit" (Friedreich), bald von „milchweißer" (Lücke und Klebs), bald von „weißlicher" (Klebs) die Rede ist.

Ohne daß wir die bei Quincke und in ursprünglichen Arbeiten so kurz beschriebenen Fälle einer eingehenderen Behandlung unterziehen, wollen wir uns hier mit dem Hinweis begnügen, daß der Zusatz von Chylus unmöglich ausgeschlossen werden könne, besonders im Falle von Friedreich. Es interessiert uns hier nicht der Umstand, ob die milchige Trübung der Flüssigkeit in einigen Fällen durch Zusatz von Chylus oder durch Produkte der fettigen Degeneration bedingt wird, sondern vielmehr Quinckes Ansicht über Flüssigkeiten, die er zu adipösen rechnet. Wenn das Studium des adipösen Quinckeschen Falles uns zur Behauptung berechtigte, daß dieser Autor den adipösen Ascitiden die milchige Trübung nicht zuschreibe, so zeigt die Analyse der letzten Fälle, daß diese Flüssigkeiten nach Quincke auch milchartig sein können, jedoch sei nicht diese Eigenschaft für sie charakteristisch, sondern der Fettgehalt und das Entstehen einer Rahmschicht beim Stehen.

In der Tat schließt Quincke seine Abhandlung mit folgenden Worten: „Fettgehalt von Transsudaten (und damit Rahmbildung beim Stehen) bedingt sein kann: entweder durch Beimengung von Chylus (Hydrops chylosus) oder durch Beimengung fettig zerfallender Zellen (Hydrops adiposus). Die mikroskopische Untersuchung der Flüssigkeit läßt beide Zustände mit Leichtigkeit unterscheiden."

Die zweite Arbeit von Quincke: „Über die geformten Bestandteile von Transsudaten", gibt keinen genaueren Aufschluß über die Ansichten des Autors in der uns interessierenden Frage. Die adipösen Hydropsen werden auch hier vom Autor weder als milchartige, noch als chyliforme bezeichnet.

Das sind die Ansichten von Quincke. Der Umstand, daß dieser Autor die Fälle von Friedreich und von Lücke und Klebs, wo es sich um deutlich milchartige Flüssigkeiten handelte, zu adipösen Ergüssen zählte, unserer Meinung nach ohne genügenden Grund, wohl einzig infolge der Abwesenheit von Veränderungen im chylösen Lymphsystem bei der Sektion, konnte nicht umhin, den späteren Autoren bei der Klassifikation ihrer Fälle einige Schwierigkeiten zu bereiten, da Quincke den Unterschied zwischen chylösen und adipösen Ergüssen, der aus der Beschreibung seiner eigenen gründlich studierten Fälle hervorging, selbst vernichtete.

In der Tat hat Ballmann bereits im nächsten Jahr (1876) in der Abhandlung „Ein Fall von Ascites adiposus" einen Fall beschrieben, wo die ascitische Flüssigkeit „ihrem Aussehen nach für Milch gehalten werden konnte", 4,2 Prcz. staubartig verteiltes Fett enthielt, aber keine Fettkörnchenkugeln aufwies.

Quinckes Ansichten haben vorzugsweise die deutschen Autoren beeinflußt, die aber die Quinckesche Lehre von adipösen Ergüssen wesentlich änderten. Die Mehrzahl deutscher Autoren von Senator an schreiben Quincke die Behauptung einer völligen Ähnlichkeit zwischen adipösen und chylösen Ergüssen zu. So sagt Senator: „Was zuerst die milchigen Bauchfellergüsse betrifft, so ist, wie H. Quincke mit Recht hervorgehoben hat, zu unterscheiden, ob der Gehalt an fein verteiltem Fett, von dem eben jenes milchige Aussehen herrührt, bedingt ist durch Beimengung von wirklichem Chylus, in welchem Falle es sich um einen Hydrops (Ascites) chylosus handelt, oder durch anderweitige Zumischung von Fett, was einen Hydrops adiposus darstellt" (S. 312). Jedoch sagte Quincke nur, daß „Fettgehalt und damit Rahmbildung beim Stehen" der Ergüsse von der Beimengung von Chylus oder von fettig zerfallenen Zellen abhänge, behauptete aber nicht, daß diese beiden Arten von Zusatz den Flüssigkeiten ein gleiches milchiges Aussehen verleihe.

In demselben Sinne, noch sogar kategorischer, haben auch Bargebuhr, Rotmann und von den neueren Autoren Pagenstecher*), Engel, Ketly, Mauclaire, Schaw, Storoschewa u. a. ihre Meinung geäußert.

Wenn das richtig ist, so fragt es sich, wie soll man die echt chylösen Ergüsse von makroskopisch ähnlichen, nichtchylösen, aber „chyliformen" Flüssigkeiten unterscheiden und welche Eigenschaften derselben soll man für die differentiale Diagnostik gelten lassen? In der Literatur ist eine Reihe Merkmale aufgezählt, die wir unserer Kritik unterwerfen wollen.

Bei der Erörterung der Merkmale der chylösen und chyliformen Ergüsse werden wir auch darauf Aufmerksamkeit legen, inwiefern sie auch „pseudochylösen" eigen sind. Wir wollen vor allem diese Merkmale aufzählen und nach ihren Eigenschaften gruppieren.

In der neuesten Literatur werden die chylösen Flüssigkeiten von den chyliformen weder nach ihren allgemeinen physikalischen Eigenschaften differenziert, wie Farbe und Geruch, spezifisches Gewicht, Gerinnungsvermögen, Befunde der Kryoskopie, Fähigkeit des Abstehens (Rahmschicht und Bodensatz), Filtration und Zentrifugieren (dabei unverändertes Aussehen), noch auch nach ihren allgemeinen chemischen Eigenschaften — Reaktion, Verhältnis zu Farbstoffen, zu fettlösenden Stoffen (Äther u. a.), Säuren, Alkalien usw.

Dagegen kann, der herrschenden Meinung gemäß, die differentiale Diagnostik zwischen echt chylösen Ergüssen und den chyliformen nur auf Grund der mikroskopischen, chemischen und endlich physiologischen resp. klinischen Befunde aufgestellt werden, z. B. die Schnelligkeit einer neuen Ansammlung der Flüssigkeit nach der Entleerung (Merkmal Leidheckers), die Abhängigkeit ihres Bestandes (bei wiederholten Punktionen) von der Diät (Merkmal von Straus) usw. Bei Bewertung

*) Pagenstecher meint, daß adipöse Ergüsse „das gleiche makroskopische Aussehen und dieselbe milchige Beschaffenheit" haben, wie die chylösen, und schreibt diese Meinung Quincke zu.

der Bedeutung eines jeden einzelnen Merkmales und ihrer Bedeutung insgesamt herrscht in der Literatur eine enorme Meinungsverschiedenheit.

Wie wir weiter sehen werden, gibt es kein einziges Merkmal, das einstimmig als absolut charakteristisch für die eine oder die andere Flüssigkeit anerkannt würde; im Gegenteil gibt es Merkmale, wie z. B. die Fähigkeit, beim Stehen eine Rahmschicht zu bilden, die von einigen der neueren Autoren (Engel) charakteristisch für chylöse, von anderen (Boston) für chyliforme gehalten, von der Mehrzahl aber den einen und den anderen zugeschrieben werden. Ein genaueres Studium der chylösen und chyliformen Ergüsse führte dahin, daß wir nicht besser zu unterscheiden lernten als die früheren Autoren (Quincke, Senator, Bargebuhr, Leidhecker usw.), sondern dieses Vermögen uns ganz abhanden gekommen ist (Rotmann, Ketly u. a.).

Auf Grund unserer Abhandlung, die sich mit dem Studium und der kritischen Bewertung, wenn auch nicht der gesamten Literatur, doch eines sehr bedeutenden Teils derselben befaßt, wollen wir versuchen, die Frage zu lösen, ob die Möglichkeit existiert, den chylösen Charakter des Ergusses vom chyliformen nur auf Grund seiner Eigenschaften zu diagnostizieren, und wenn diese Möglichkeit vorhanden ist, welche sind diese Eigenschaften, oder es wäre besser diesen Versuch aufzugeben.

Die Schwierigkeit, den Charakter der Flüssigkeit bloß auf Grund ihrer Eigenschaften zu diagnostizieren, ergibt sich aus der Tatsache, daß in den Fällen, wo die anatomische Untersuchung fehlte, die Autoren sich oft veranlaßt sahen, keine genaue Diagnose zu stellen (Weiß, Schaw u. a.), und andererseits auch daraus, daß in einer Reihe von Fällen chylöser resp. chyliformer Ergüsse die Diagnose nicht auf Grund der Eigenschaften der Flüssigkeit, sondern auf Grund der Obduktionsbefunde gestellt wurde (Rabinowicz, Sarrazin usw.). Eine ganze Reihe von Autoren (Rotmann, Ketly, Stradomsky u. a.) haben jedoch die Möglichkeit ausgeschlossen, den Charakter des Ergusses in jedem Falle mit Hilfe der Obduktionsbefunde diagnostizieren zu können.

Wir halten daher für notwendig, aufzuklären, inwiefern die anatomischen Befunde als Grundlage für die differentiale Diagnose chylöser Ergüsse von den chyliformen dienen können. Auf diesem Wege hoffen wir, in der Frage über die Pathogenese der milchigen Ergüsse Licht zu schaffen.

Allgemeine physikalische Eigenschaften.

Was die allgemeinen physikalischen Eigenschaften anbetrifft, so weist die Mehrzahl der Verfasser (A. Fraenkel, Bargebuhr, Witte, Muttermilch, Poljakoff, Masing u. a. m.) auf eine vollständige bezügliche Identität der chylösen und der chyliformen Ergüsse hin.

Nach Möhle und Rotmann können chyliforme und nach Cholchowski auch chylöse Ergüsse als eiterähnliche erscheinen.

In der letzten Zeit behaupten Wallis und Schölberg, daß den chylösen, im Gegensatz zu den anderen Ergüssen, der Geruch der Speisen eigen ist. In demselben Sinne haben sich auch Bargebuhr und zum Teil auch Bernert ausgesprochen. Jedoch findet diese Behauptung der englischen Verfasser, die schon a priori als un-

glaubhaft erscheint (da von einer Fähigkeit des reinen Chylus, je nach der Art der Speise einen bestimmten Geruch anzunehmen, nichts bekannt ist), keine Bestätigung in den Fällen von Poncy, Quincke, Neuwond und Rozenzweig, Winiwarter, Day, Hödlmoser, Muttermilch, Burgess, Wilson, Cowie, Corselli und Frisco, Ghedini, Ballmann, Leidhecker u. a. m., in denen von dieser Eigenschaft der milchartigen Ergüsse erwähnt wird.

Nach Neuwond und Rozenzweig, Hödlmoser, Brieger, Koslowski und Wallis und Schölberg ist den chylösen, zum Unterschied von anderen milchartigen Ergüssen, das Entstehen von Fibringerinnseln beim Stehen eigen; Muttermilch, Bernert, Ketly u. a. m. messen diesem Merkmal keine Bedeutung bei. Das Zusammenstellen der Gerinnungsbefunde bei 35 Fällen von chylösen, chyliformen und pseudochylösen Ergüssen hat uns keinen Unterschied zwischen den genannten Arten von Flüssigkeiten konstatieren lassen.

Es muß hier bemerkt werden, daß, im Gegensatz zu den serösen, in den milchartigen Flüssigkeiten Gerinnsel bei weitem nicht immer vorgefunden werden können. So gelang es uns des öfteren nicht, bei sorgfältigem Nachforschen mittels Pipette oder mittels Übergießen der Flüssigkeit aus einem Gefäß in ein anderes, Gerinnsel vorzufinden, worauf solche ganz zufällig bei Entnahme einzelner Proben mittels Pipette entdeckt wurden, die von ihnen verstopft wurde. Deshalb glauben wir, daß die Behauptungen der Verfasser über das Fehlen oder spätes Hervortreten von Gerinnseln in ihren Flüssigkeiten mit Vorsicht aufzunehmen sind.

Es scheint, daß noch kein Verfasser die Reaktion der milchartigen Flüssigkeiten zum Merkmal der Differentialdiagnose gemacht hat.

Der Meinung vieler Verfasser zufolge stellt das spezifische Gewicht ein solches Merkmal vor, wobei die einen (z. B. Verdelli) ein geringeres spezifisches Gewicht den chylösen, die anderen (Wallis und Schölberg) den pseudochylösen Flüssigkeiten zuschreiben. Die letzteren Verfasser sowie Bernert geben sogar die Durchschnittszahlen des spez. Gewichts an, und zwar ist dieses Gewicht bei chylösen Flüssigkeiten — nach den englischen Autoren — in der Regel höher, bei den pseudochylösen und chyliformen niedriger als 1012.

A priori erscheint die Behauptung wenig glaubwürdig, daß die verschiedenen Arten der milchartigen Ergüsse sich durch ihr spezifisches Gewicht voneinander unterscheiden lassen und im besonderen, daß dieser Unterschied derart wäre, wie Wallis und Schölberg sich ihn vorstellen.

In der Tat ist es in der Literatur allgemein anerkannt, daß die verschiedenen Arten der milchartigen Ergüsse sich vom ätiologischen Standpunkte gar nicht voneinander unterscheiden, und daß sie bei den verschiedensten pathologischen Prozessen entstehen und bald den Charakter eines Transsudates, bald den eines Exsudates, bald einen gemischten Charakter besitzen können. Nach der herrschenden Auffassung wäre somit zu erwarten, daß das spezifische Gewicht milchartiger Ergüsse bedeutenden Schwankungen unterliegen und ceteris paribus sich vom spez. Gewicht seröser Ergüsse nur insofern unterscheiden muß, inwiefern das Vorhandensein von Fett in den chylösen und chyliformen Flüssigkeiten und anderer trübender Stoffe, in den pseudochylösen Flüssigkeiten das spez. Gewicht beeinflussen kann. Bei den enormen Schwankungen, denen das spez. Gewicht seröser Ergüsse je nach dem Charakter des pathologischen Prozesses einerseits und nach dem Status des Organismus (Grad der Kachexie und „Hydrämie") andererseits unterworfen ist, dürften die Einwirkungen des beigefügten Fettes resp. „einer anderen trübenden Substanz" kaum auf dem Endergebnis eine Spur zurücklassen; und selbst wenn man diesen

Einfluß würde berechnen können, so würde er voraussichtlich in dem Fallen des spez. Gewichtes der chylösen Flüssigkeiten, als der an Fett reichsten, seinen Ausdruck finden.

Um die angeführten Meinungen auf ihre Richtigkeit zu prüfen, haben wir das spez. Gewicht von 115 chylösen, 20 chyliformen und 64 pseudochylösen Ergüssen festgestellt und darauf das arithmetische Mittel für jede Art der Ergüsse berechnet. Es hat sich dabei erwiesen, daß das spez. Gewicht der chylösen Ergüsse durchschnittlich = 1015,8 (Schwankungen von 1007 bis auf 1033), das der chyliformen = 1016,25 (von 1009 bis 1026) und das der pseudochylösen = 1013,2 (von 1005 bis 1030). Der Unterschied zwischen den Durchschnittsgrößen ist so gering, daß man ihn durch den zufälligen Charakter der statistischen Daten erklären kann. Die geringere Größe des spez. Gewichts von „pseudochylösen" Flüssigkeiten dürfte übrigens nicht verwunderlich erscheinen aus Gründen, von denen später die Rede sein wird.

In einer der neuesten umfangreichen Abhandlungen, der von Wallis und Schölberg, wird darauf hingewiesen, daß zwischen den chylösen und pseudochylösen Flüssigkeiten ein großer Unterschied in bezug auf den Gefrierpunkt besteht. Jedoch die von den Verfassern angeführten Daten bestätigen ihre Behauptung nicht, die schon a priori deshalb unglaubwürdig erscheint, weil Δ der Höhlenergüsse je nach dem Charakter des pathologischen Prozesses resp. der Höhle, der der Erguß entnommen ist usw., starke quantitative Schwankungen aufweist.

Einigen Verfassern (Quincke, Funke usw.) zufolge besitzen die chylösen Ergüsse gleich dem reinen Chylus und im Gegensatz zu den übrigen Abarten von milchartigen Ergüssen die Fähigkeit, beim Stehen im Freien eine rosige Färbung anzunehmen. Da nun aber nur Whyte und Gillespie in der gesamten uns bekannten Literatur diese Erscheinung beobachtet, und Quincke und Strauß sie verneint haben, so kann, wie es uns scheint, diesem Merkmal jedenfalls nicht die Bedeutung eines diagnostischen beigemessen werden.

Viele Verfasser (Lion, Verdelli, Lestschinsky) betrachten die Entstehung einer Rahmschicht auf der Oberfläche der Flüssigkeit bei deren Abstehen als ein charakteristisches Merkmal der fettigen Ergüsse zum Unterschied von den pseudochylösen; Bernert und Wallis und Schölberg nur bei chylösen Ergüssen, zum Unterschied von den nichtfettigen, Engel bei chylösen zum Unterschied von den chyliformen, Roston im Gegenteil bei den letztgenannten zum Unterschied von den chylösen.

Die bezüglichen Literaturangaben lassen sich wie folgt zusammenfassen: die Entstehung einer Rahmschicht ist von den Verfassern in 22 Fällen chylöser, 6 Fällen chyliformer und in 4 Fällen pseudochylöser Ergüsse konstatiert worden; das Fehlen einer solchen Rahmschicht wurde in 9 Fällen chylöser, 3 Fällen chyliformer und 9 Fällen pseudochylöser Ergüsse festgestellt. Nur in 6 Fällen ging das milchartige Aussehen der Flüssigkeit infolge des Ausscheidens der Rahmschicht zusehends zurück. Diese Ergebnisse können folgendermaßen zusammengefaßt werden:

1. die Bildung einer Rahmschicht wurde bei fettigen Flüssigkeiten der einen und der anderen Herkunft sowie bei „nichtfettigen" Ergüssen zuweilen wohl, zuweilen nicht beobachtet;
2. bei den Flüssigkeiten der letztgenannten Art wurde

die Bildung einer Rahmschicht viel seltener beobachtet, als bei den erstgenannten;
3. zwischen chylösen und chyliformen läßt sich in bezug auf die Bildung einer Rahmschicht kein bemerkbarer Unterschied feststellen, und
4. in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle steht das Abscheiden der Rahmschicht nicht im Zusammenhang mit der Aufhebung des homogenen milchigen Aussehens des betreffenden Ergusses.

In der Literatur finden wir beinahe keine Versuche, die Ursachen der hier untersuchten Erscheinung ausfindig zu machen, weshalb wir länger auf ihr verweilen wollen. Es können wohl keine Zweifel darüber bestehen, daß in den Fällen der wirklich milchartigen Flüssigkeiten die Rahmschicht von denjenigen Fetteilchen gebildet wurde, die sich an die Oberfläche hoben. In diesem Sinne sprechen sich alle Verfasser aus, abgesehen davon, ob sie diese Schicht einer chemischen und mikroskopischen Untersuchung unterzogen haben oder nicht. Nur einige Verfasser, wie z. B. Stradomski, Quincke, weisen darauf hin, daß in ihren Fällen auch Eiweißkörnchen (die sich durch Fettfarben nicht färben ließen) einen Bestandteil der Rahmschicht bildeten; jedoch kann diese Behauptung aus den oben angeführten Gründen nicht als zutreffend anerkannt werden. Es fragt sich somit, warum in einigen Fällen ein Teil der Fetteilchen an die Oberfläche der Flüssigkeit stieg, in anderen Fällen sich diese Erscheinung nicht beobachten ließ.

Das Aufschwimmen von emulgierten Fetteilchen hängt zweifellos von einer Reihe von Vorbedingungen ab:

1. von der Feinheit und der Gleichmäßigkeit der Emulsion; je feiner die Teilchen sind, je geringer die Anzahl der größeren Fetttröpfchen in der Flüssigkeit, desto haltbarer ist die Emulsion, desto besser also werden sich die emulgierten Teilchen in der Flüssigkeit erhalten;
2. von dem prozentualen Fettgehalt: je höher er ist, desto leichter schwimmen die Fetteilchen auf;
3. von der Dauer des Ruhezustandes der Flüssigkeit; solche feine Emulsionen, wie die milchartigen Ergüsse es sind, bedürfen des öfteren 2 bis 3 Tage, bis die aufgeschwommenen Teilchen eine Schicht bilden, die für das bloße Auge sichtbar wird;
4. von der Temperatur des Raumes, in dem die Flüssigkeit aufbewahrt wird: ceteris paribus schwimmen die Fetteilchen bei niedriger Temperatur, d. h. in einer spezifisch mehr wiegenden Flüssigkeit leichter auf;
5. von der Art des Fettes, denn verschiedene Fette lassen sich nicht mit derselben Leichtigkeit emulgieren (Oleinfett ist zu einer feineren Emulsion fähig als die schwer schmelzenden Fette), und abgesehen davon heften sich die leicht erstarrenden Fetteilchen aneinander, und die so gebildeten Sterne (die Neißer und Bräuning ihrer

Form halber mit den Agglutinationsformen vergleichen) tauchen leichter auf als isolierte Teilchen, und

6. schließlich hängt die Möglichkeit, das Entstehen einer Rahmschicht zu konstatieren, zuweilen von der Form des Gefäßes ab, in dem die Flüssigkeit aufbewahrt wird: ein ganz feines Fetthäutchen, das in einem breiten Gefäß unbemerkt geblieben wäre, würde in einem schmalen eine gut sichtbare Rahmschicht ergeben.

Wir denken, daß die Mannigfaltigkeit der von den Beobachtern erhaltenen Ergebnisse sich vorwiegend auf die eine oder die andere Kombination der aufgeführten Gründe zurückführen läßt.

In den meisten der beschriebenen Beobachtungen fehlen Angaben über die Bedingungen, unter denen die Flüssigkeiten aufbewahrt wurden, zuweilen auch über den Prozentgehalt an Fett, über dessen Beschaffenheit usw., weshalb auch die Gründe für das Vorhandensein oder Fehlen der Rahmschicht in diesen Fällen nicht klargelegt werden können.

Die einzigen bezüglichen Daten, die sich in der Literatur haben vorfinden lassen, beziehen sich beinahe ausschließlich auf die Dauer des Ruhezustandes der Flüssigkeit (Sommer, Vali, Schramm, Bergeret u. a. m.). Wir persönlich haben das Entstehen einer feinen Rahmschicht nur bei den Ergüssen VII bis XII der 1. Beobachtung und beim Erguß der 3. Beobachtung bei deren Abstellen im Kühlen beobachten können. In den übrigen Fällen erlitten die Flüssigkeiten (nach Beifügung von Formalin) keinerlei Veränderung und ergaben sogar nach 2 bis 3 Jahren keine Rahmschicht.

Deshalb können wir die Bedeutung der oben genannten Einflüsse nur durch einige Tatsachen und Erwägungen illustrieren.

Ad 1. Indem wir zwei Milchproben, die sich nur durch ihren Emulsionsgrad unterschieden (gewöhnliche und homogenisierte Milch) unter ganz gleichen Bedingungen aufbewahrten, beobachteten wir auf der ersteren eine dichte Rahmschicht, auf dem Homogen ein kaum bemerkbares Häutchen.

Ad 3, 4 und 6. Die Einwirkung der unter 3, 4 und 6 aufgeführten Faktoren ist so allgemein bekannt, daß sie keiner Illustrationen bedarf.

In dieser Beziehung berufen wir uns nur auf die Arbeit von Neißer und Bräuning, die nach der Höhe der Rahmschicht die Menge von Fett bestimmen wollten, das im Blutserum während der Verdauung emulgiert ist, und zu diesem Zwecke das Serum in Glasröhren von 45 cm Länge und 3,5 mm im Durchmesser unterbrachten und sie je 2 Tage lang im Eisschrank aufbewahrten.

Ad 2 und 5. Die Bedeutung der unter 5 und zum Teil unter 2 und 4 aufgeführten Bedingungen ist am besten in den Abhandungen von Neißer und Bräuning sowie von Munk und Rosenstein erörtert.

Die erstgenannten Verfasser nährten gesunde Menschen und Tiere mit pflanzlichen und tierischen Fetten von verschiedener Schmelztemperatur und untersuchten darauf die Blutseren: diese waren von dem aufgeschwemmten Fettstaub getrübt, was die Verfasser mittels ultramikroskopischer und chemischer Untersuchung der Seren unzweifelhaft bewiesen haben. Auf dieselbe Weise haben sie auch die qualitative Abhängigkeit des Serumfettes von dem Speisefett bewiesen. Die Autoren konnten die Beobachtung machen, daß bei einer 2 Tage dauernden Abkühlung der Seren im Eisschrank (bei + 11° C) die von tierischen (schwer schmelzenden) Fetten getrübten Seren sich vollständig klären ließen, wobei die Fettkörnchen auftauchten und eine Rahmschicht bildeten, die Seren mit pflanzlichen Fetten hingegen ihre

milchartige Beschaffenheit unverändert behielten und keine Rahmschicht bildeten. Bei 37° war diese Erscheinung auch in den ersteren Seren nicht zu beobachten.

Munk und Rosenstein geben eine etwas abweichende, wenn auch ähnliche Erklärung für die Entstehung der Rahmschicht. Die Verafsser hatten die seltene Gelegenheit, das Ausscheiden von Lymphe aus einer Lymphfistel auf dem Beine eines an Elephantiasis leidenden Mädchens zu beobachten; eine Stunde nach der Einnahme von Nahrung wurde gewöhnlich aus der Fistel Chylus abgesondert, der zuweilen seinem Aussehen nach der Milch so täuschend ähnlich war, daß man sie nur mittels Mikroskops unterscheiden konnte. An diesem Fall gelang es den Verfassern, mittels chemischer Untersuchung die vollständige qualitative und quantitative Abhängigkeit des Chylusfettes vom Speisefette festzustellen. Der Chylus oder richtiger die chylöse Lymphe, die von der Kranken nach Gabe von Olivenöl eingesammelt wurde, stellte eine sehr feine und gleichmäßige Emulsion vor, die beim Aufbewahren so gut wie keine Rahmschicht ergab und ihr milchiges Aussehen nicht verlor; die Lymphe hingegen, die nach der Gabe von Hammelschmalz in abgesonderten Portionen eingesammelt wurde, bildete eine Rahmschicht von ½ bis 2 cm Dicke, je nach dem prozentualen Fettgehalt in jeder Portion (der Prozentsatz schwankte von 0,24 bis 3,79), und die darunter befindlichen Flüssigkeiten wurden grau und mehr oder weniger durchsichtig, wobei sie ihr emulsionsartiges Aussehen verloren. „Durch diese natürliche Aufrahmung unterscheidet sich der Hammelfettchylus von dem Ölchylus.“ Bei mikroskopischer Betrachtung weist die Hammelfettlymphe bedeutend mehr kleine Fetttröpfchen (nicht Fettkörnchen) auf als die mit Olein.

Alles Angeführte erklärt, wie uns scheint, die Verschiedenartigkeit der Ergebnisse, die die einzelnen Verfasser bei dem Abstehen milchartiger Ergüsse beobachtet haben. Hier möchten wir nur den Umstand betonen, daß in den als pseudochylös beschriebenen Fällen die Bildung einer Rahmschicht scheinbar seltener beobachtet werden konnte als bei Ergüssen von einem ausgesprochen fettigen Charakter.

In Fällen, wo es sich um echte milchartige Ergüsse handelte, stellen die Verfasser einstimmig fest, daß die Filtration und das Zentrifugieren den homogenen Charakter der Flüssigkeit nicht aufheben. Jedenfalls hat niemand den Vorschlag gemacht, das Verhalten dieser Flüssigkeiten zur Filtration (durch Papier) und zum Zentrifugieren ihrer Differentialdiagnostik zugrunde zu legen, weshalb wir nicht weiter auf diese Frage einzugehen brauchen.

Die Verfasser haben nur äußerst selten zur Filtration durch die Chamberlandkerze Zuflucht genommen. Nur Apert, Jousset, Bernert und Wallis und Schölberg weisen darauf hin, daß sie dieses Verfahren wiederholt mit positivem Erfolge angewandt haben, und Jousset, daß es ihm einmal sogar mit Hilfe dieses Verfahrens nicht gelungen ist, seine opake Flüssigkeit zu klären. Keiner von den Verfassern macht den Vorschlag, diese Methode für die Unterscheidung der verschiedenen Arten von milchartigen Ergüssen zu benutzen.

Mikroskopische Eigenschaften.

Nunmehr wollen wir zu den anderen Unterscheidungsmerkmalen chylöser Flüssigkeiten von chyliformen übergehen — nämlich zu den mikroskopischen, deren Vorhandensein für die Mehrzahl der Autoren den vorwiegenden Grund für die Anerkennung der bestehenden Klassifikation von fettigen milchartigen Ergüssen bildet.

Zu dieser Frage herrscht in der Literatur die angeblich noch von Quincke ausgesprochene Ansicht, daß für chylöse Ergüsse eine staubartige Verteilung des Fettes charakteristisch ist, für chyliforme hingegen — eine Verteilung des Fettes in größere Kügelchen und das Vorhandensein von Zellen des fettig degenerierten Epithels — Fettkörnchenkugeln, von Übergangsformen dazu (von normalen Zellelementen) sowie von verschiedenen Stadien ihres Zerfalls.

Gegen die angeführte Ansicht haben sich u. W. nur Kamienski, Bayer, Ceconi, Leslie, Stradomski und Koslowski teilweise ausgesprochen; indem sich diese Verfasser gewöhnlich auf die Experimente von Munk und Rosenstein beriefen, denen zufolge der Emulsionsgrad des Chylusfettes von den Eigenschaften des Speisefettes abhängt, wollten sie die Bedeutung dieses Merkmals für die differentiale Diagnose nicht anerkennen. Die Bedeutung des zweiten Merkmals — der Zellelemente — wurde, so scheint es, von niemand bestritten.

Wir haben etwa 100 in der Literatur beschriebene Fälle studiert, in denen mehr oder weniger ausführlich die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung angeführt waren, und sind zu nachstehenden Schlußfolgerungen gekommen*):

1. In bezug auf die staubförmigen Körnchen unterscheiden sich die chylösen und chyliformen Flüssigkeiten nicht bedeutend voneinander; in pseudochylösen Flüssigkeiten kommen Körnchen, wie es scheint, nicht immer und in geringerer Menge vor;
2. in allen drei Arten von Flüssigkeiten werden dieselben Formelemente und, wie es scheint, in denselben abwechselnden Verhältnissen vorgefunden.

Dasjenige mikroskopische Bild, das Quincke im Jahre 1875 für seinen Fall des adipösen Ergusses beschrieben hat, haben wir in keinem der später beschriebenen Fälle von chyliformen milchähnlichen Ergüssen vorfinden können.

Somit bestätigen die bisher beschriebenen Beobachtungen nicht die Behauptung betreffs der mikroskopischen Verschiedenheiten der drei Arten von milchförmigen Ergüssen, weshalb es richtiger wäre, die Versuche ihrer Differenzierung mittels mikroskopischer Untersuchung aufzugeben.

Chemische Eigenschaften.

Für die Unterscheidung der chylösen Ergüsse von den chyliformen messen die Verfasser den chemischen Eigenschaften der Flüssigkeiten eine verhältnismäßig geringe Bedeutung bei. Einige Autoren verneinen überhaupt jeglichen chemischen Unterschied zwischen diesen Ergüssen. Dennoch wurde die Differentialdiagnostik dieser Ergüsse in einer Reihe von Fällen vorwiegend oder sogar ausschließlich auf ihrem chemischen

*) Ausführlicher siehe unsere Dissertation, S. 171 bis 174.

Charakter begründet, und in der Mehrzahl der anderen Fälle wurden ihre chemischen Bestandteile bei der Diagnose berücksichtigt.

Im großen ganzen besteht hier keine geringere Meinungsverschiedenheit als in der Frage betr. die Bedeutung der mikroskopischen Eigenschaften milchartiger Flüssigkeiten.

Brieger, Neuenkirchen, Schramm, Bayer, Lauquin und von den neueren Verfassern Lestschinsky, Wallis und Schölber u. a. haben nicht nur in ihren eigenen Fällen den chylösen Charakter der Flüssigkeiten auf Grund ihrer chemischen Eigenschaften diagnostiziert, sondern haben sich überhaupt in dem Sinne ausgesprochen, daß chylöse Ergüsse auf chemischem Wege sich mehr oder weniger leicht von den chyliformen unterscheiden lassen, da die ersteren nach ihrer Zusammensetzung dem Chylus nahekommen.

Hingegen Kamienski, Hödlmoser, Shaw, Pagenstecher, Zypkin und einige andere halten es nicht für möglich, die milchartigen Flüssigkeiten nach ihrer chemischen Beschaffenheit zu beurteilen, da auch die chemische Zusammensetzung des Chylus je nach der Art der Nahrung, nach dem Ernährungszustand des Organismus usw. schwankt.

Zur Lösung der Frage, welche von diesen zwei grundverschiedenen Auffassungen anerkannt zu werden verdient, müssen wir den einzelnen chemischen Unterschiedsmerkmalen unsere Aufmerksamkeit zuwenden, die bis zur letzten Zeit von den einen Verfassern aufgestellt und von den anderen verneint werden.

I. Wollen wir mit dem wichtigsten — dem Fettgehalt — beginnen.

Minkowski, Verdelli, Möhle, Lauquin, Muttermilch, Wallis und Schölberg und viele andere behaupten, zum Teil unter Berufung auf Quincke*), zum Teil ohne jede Begründung, daß die echt chylösen Ergüsse den größten Fettgehalt haben, die fettigen aber infolge der Degeneration der Zellen ärmer an Fett sind (Verdelli, 1894, S. 75).

Hingegen betonen Chelchowski, Bargebuhr, Hödlmoser, Pagenstecher, Bernert, Engel, Boston und Storoschewa, in Übereinstimmung mit Kamienski und den anderen oben genannten Autoren, daß der prozentuale Fettgehalt, als von der Art der Nahrung abhängend, nicht als Beweismittel für den chylösen resp. chyliformen Charakter der Flüssigkeit dienen kann.

Um die in der Literatur vorkommenden verschiedenartigen Meinungen über die chemischen Eigenschaften und Besonderheiten milchartiger Ergüsse bewerten zu können, wollen wir das uns zur Verfügung stehende Tatsachenmaterial prüfen, unter Gruppierung desselben nach den einzelnen Merkmalen. Indem wir dieses Material auf das vollständigste zu verwerten beabsichtigen, denken wir dennoch nicht, daß es uns erlauben wird, genau die Frage zu beantworten, ob die verschiedenen Arten milchartiger Ergüsse sich überhaupt in chemischer Beziehung voneinander unterscheiden und worin dieser Unterschied besteht. Die Lösung dieser Frage macht bedeutende Schwierigkeiten, und zwar infolge: der unvollständigen chemischen Untersuchung in der Mehrzahl der beschriebenen Fälle, der großen Mannigfaltigkeit

*) Indes weist Quincke in seiner ersten Arbeit nur darauf hin, daß in seinem adipösen Falle der Fettgehalt geringer war als im chylösen.

der Untersuchungsmethoden, zuweilen des Mangels von Hinweisen darauf, der Meinungsverschiedenheit darüber, welche Untersuchungsmethode bestimmter chemischer Verbindungen zu den besten Ergebnissen führt resp. welche Bedeutung den einzelnen qualitativen Reaktionen zugeschrieben werden muß. Wenn wir trotz aller dieser Einschränkungen dennoch an die Erforschung der veröffentlichten Fälle herantreten, so geschieht dies aus dem einzigen Grunde, daß alle Autoren der zusammenfassenden Abhandlungen zu der uns interessierenden Frage sich in derselben schwierigen Lage befunden und trotzdem es für möglich gehalten haben, bestimmte, sogar bindende Schlußfolgerungen nicht nur theoretischer, sondern sogar klinischer Art zu ziehen (Wallis und Schölberg in bezug auf Prognose; Bargebuhr, Kümmel u. a. in bezug auf Therapie usw.).

Wollen wir also betrachten, wie sich tatsächlich die in der Literatur angeführten Angaben, betr. den quantitativen Gehalt von Ätherextrakt*). in den verschiedenen Arten von milchartigen Ergüssen zusammenfassen lassen.

Wir haben den Ätherextrakt in 170 Fällen berechnet, von denen 104 auf chylöse, 22 auf chyliforme und 44 auf pseudochylöse Ergüsse entfallen.

In der ersten Gruppe — der chylösen Ergüsse — schwankt der Gehalt an Ätherextrakt von 0,65 pro Mille (Depoix) bis 92 pro Mille (Cowie). Das arithmetische Mittel der 104 Fälle beläuft sich auf 16,5 pro Mille.

In der Gruppe der chyliformen Fälle schwankt der Gehalt an Ätherextrakt zwischen 1 pro Mille (Menetrier und Gaucler) und 43,8 pro Mille (Ballmann). Das arithmetische Mittel für 22 Fälle beläuft sich auf 11,5 pro Mille.

Schließlich in 44 Fällen pseudochylöser Ergüsse schwankte der Gehalt an Ätherextrakt zwischen 0,07 pro Mille (Ketly) und 18,61 pro Mille (Wallis und Schölberg). Das arithmetische Mittel für diese Gruppe beläuft sich nur auf 2,5 pro Mille.

Somit scheint sich die in der Literatur herrschende Ansicht zu bestätigen, daß die chylösen Ergüsse am reichsten an Fett (Ätherextrakt) sind, daß seine Menge in den chyliformen geringer und in den pseudochylösen Ergüssen am geringsten ist. Jedoch überstieg der Fettgehalt in einzelnen Fällen chylöser Ergüsse beinahe gar nicht seinen Minimalgehalt in pseudochylösen Ergüssen und war bei weitem nicht selten bedeutend niedriger als sein Durchschnittsgehalt bei chyliformen und pseudochylösen Ergüssen. Dasselbe kann auch von den Maximalzahlen bemerkt werden, daß sie nämlich bei chyliformen und pseudochylösen Ergüssen bisweilen die Durchschnittszahlen der chylösen übersteigen. Es muß hier auch der Umstand berücksichtigt werden, daß die Verfasser bei der Gruppierung ihrer Fälle (besonders bei den pseudochylösen) des öfteren vorwiegend von dem prozentualen Fettgehalt ausgingen (trotz der anderen Angaben), was zweifellos die Durchschnittszahlen für jede Gruppe der milchartigen Ergüsse beeinflussen mußte.

*) Wir müssen hier gerade vom Ätherextrakt und nicht von Fetten (was uns wünschenswerter wäre) sprechen, weil in den meisten (besonders alten) Fällen die Autoren den Ätherextrakt nicht einer weiteren Analyse unterzogen haben.

Alles Gesagte, im Zusammenhang mit den früheren Einschränkungen, setzt den diagnostischen Wert der erhaltenen Durchschnittszahlen bedeutend zurück. Übrigens kann eine gewisse Bedeutung derselben nicht verneint werden.

II. Vom Cholesterin und Lecithin. Nach Chelchowski und Engel ist für chyliforme Ergüsse, zum Unterschied von den chylösen, das Vorhandensein von Cholesterin charakteristisch; Wallis und Schölberg schreiben dieses Merkmal im Gegenteil den chylösen Ergüssen zu. Lecithin ist nach Bernert, sowie nach Wallis und Schölberg für pseudochylöse Flüssigkeiten bezeichnend.

Wir haben nur in 43 Fällen Angaben über Cholesterin und Lecithin vorgefunden, wobei der eine resp. der andere Stoff bald in jeder der drei Arten milchartiger Ergüsse festgestellt wurde, bald darin nicht entdeckt werden konnte*), weshalb die differenziale Diagnose u. E. auch nicht teilweise auf dem Vorhandensein resp. Fehlen von Lecithin oder Cholesterin in den Flüssigkeiten aufgebaut werden kann.

III. Über Zuckergehalt. Senator meint, daß in denjenigen weit vorgeschrittenen Fällen von fettiger Degeneration, in denen die mikroskopische Untersuchung den Charakter der milchigen Trübung nicht aufzuklären vermag, derselbe manchmal mittels der Untersuchung der Flüssigkeit auf Zuckergehalt ermittelt werden kann. Nämlich da, wie Senator angibt, Chylus und Lymphe stets Zucker „in leicht nachweisbarer Menge“ enthalten, was von Trans- und Exsudaten bei Nichtdiabetikern nicht gesagt werden kann, so „das Vorkommen von Zucker in mehr als zweifelhaften Spuren würde also für die chylöse Natur des Ergusses, das Fehlen desselben jedoch nicht dagegen sprechen, weil durch die Vermischung von Lymphe oder Chylus mit einem anderweitigen Erguß der Zuckergehalt der gesamten Flüssigkeit unter die Grenze der deutlichen Nachweisbarkeit sinken kann.“

Diese Meinung Senators teilen auch Leidhecker, Bargebuhr, Sarrazin, Schramm, Hödlmoser, Simon, Stradomski, Kümmel und von den neuern Autoren Boston, Stroh u. a. m. Bayer und nach ihm auch Handmann, Witte u. a. haben im allgemeinen das Kennzeichen Senators anerkannt, erklären aber das bisweilen beobachtete Fehlen des Zuckers in chylösen Ergüssen dadurch, daß der Zucker leicht von dem Peritoneum wieder resorbiert wird.

Pagenstecher, Leidhecker und Rotmann, später auch Stradomski, Zypkin u. a. lassen die These Senators nur mit einer wesentlichen Einschränkung zu.

Pagenstecher meint, daß das Merkmal — Zuckergehalt — sogar in solchen Fällen fehlen kann, in denen der chylöse Charakter des Ergusses gar keinem Zweifel unterliegt. Der Meinung Leidheckers nach, der sich auch Rotmann, Witte u. a. anschließen, gelangt der Zucker nur dann in die chylösen Ergüsse, wenn bei der Entstehung der letzteren Lymphgefäße der Leber teilnehmen. Rotmann, desgleichen auch Eichhorst, Eisenschlitz, Bock, Pacheles und Reichel haben stets in den durchsichtigen peritonealen und pleuralen Ergüssen und in der Ödemflüssigkeit Zucker vorgefunden. Rotmann behauptet auf Grund seiner Untersuchungen von 110 Flüssigkeiten, daß im Gegensatz zu den

*) Näheres s. Dissertation, S. 184.

serös-eiterigen und rein-eiterigen die serösen Flüssigkeiten auch bei den Nichtdiabetikern in der Regel Zucker enthalten: die ascitischen durchschnittlich 0,085 Proz.; die pleuralen 0,064 Proz.; die perikardialen und die Flüssigkeit des Hydrocele von 0,045 Proz. bis zu 0,1 Proz.; die Ödemlymphe der Gewebe im Durchschnitt 0,099 Proz.; ungefähr dasselbe konstatierte Rotmann in den cerebrospinalen Flüssigkeiten, den arthritischen u. dgl. m. Ähnliche Zahlengrößen führen auch Pacheles und Reichel und Pickardt an. Rotmann meint: „Hiernach verliert der von einigen Autoren betonte Zuckernachweis bei der Erkennung der chylösen Ergüsse viel an Wert und könnte vielleicht nur bei größeren Zuckermengen (über 0,2 Proz.), wie sie jedoch nur in wenigen Fällen gefunden sind, in der Differentialdiagnostik wichtig werden.“

Gegen die Bedeutung des Merkmals von Senator treten Kamienski, Ceconi, Czerni, Unverricht, Kahn, Witte, Bernert, Koslowski, Lestschinsky, Sommer, Storoschewa, Wallis und Schölberg, Cowie u. a. auf, einige ohne jegliche Begründung, andere (z. B. Kahn, Zypkin, Lestschinsky) berufen sich auf die Untersuchungen von Rotmann, Pacheles und Reichel an serösen Ergüssen; endlich die dritten (Bernert, Storoschewa, Cowie u. a.) gründen sich auf das häufige Fehlen des Zuckers im Chylus selbst und jedenfalls auf das Vorhandensein desselben in solcher Menge, die den Zuckergehalt im Blute resp. Blutserum nicht übertrifft.

Wir haben die Angaben über Zuckergehalt in 79 Fällen von chylösen, 13 chyliformen und 32 pseudochylösen Ergüssen zusammengezählt*).

In der Gruppe von chylösen Ergüssen wurde die Anwesenheit von Zucker 46mal, das Fehlen desselben 28mal konstatiert, und 5mal wird darüber gar nichts erwähnt.

In den chyliformen Ergüssen wurde Zucker 1mal vorgefunden und 4mal nicht; in 8 Fällen fehlen die Angaben.

Schließlich in den pseudochylösen Ergüssen wurde Zucker 15mal vorgefunden und 14mal nicht; in 3 Fällen keine Angaben.

Wir sehen, daß in bezug auf den Zuckergehalt die chylösen Ergüsse sich von den pseudochylösen beinahe gar nicht unterscheiden; im Gegenteil unterscheiden sich die chyliformen bedeutend von den zwei andern Gruppen.

Die Statistik bestätigt gleichsam den Gesichtspunkt Senators, allerdings mit wesentlichen Einschränkungen. Vor allem wurde mehr als in der Hälfte der Fälle die Untersuchung auf Zucker überhaupt nicht ausgeführt. Außerdem wurden einige von den Fällen, in denen die Zuckerreaktion mißlang, z. B. die Fälle von Ballmann, Rotmann und Souques hauptsächlich auf Grund der Abwesenheit des Zuckers in die Gruppe der chyliformen eingereiht.

IV. Kamienski, Muttermilch, Pagenstecher, Bernert, Wallis und Schölberg und einige andere Autoren erörtern die Frage

*) Wir werden auf die quantitativen Verhältnisse des Zuckers nicht näher eingehen, da dieselben erstens in nicht mehr als einem Drittel der Fälle angegeben sind, und zweitens die angeführten Zahlen überhaupt zu klein sind, als daß ihre Schwankungen von Bedeutung sein könnten.

über die Bedeutung des Gehaltes an Eiweiß und Trockenrückstand in der Differentialdiagnostik der milchähnlichen Ergüsse.

Die ersten zwei Verfasser lösen diese Frage in verneinendem Sinne. Auch Pagenstecher ist ungefähr derselben Meinung: indem er auf die chyliformen und pseudochylösen Ergüsse nicht näher eingeht, beschränkt er sich auf den Hinweis, daß in den chylösen Ergüssen der Eiweißgehalt 1,2 bis 5,5 Proz. ausmacht.

Bernert weigert sich an einer Stelle seiner Abhandlung (S. 69), Durchschnittszahlen des Eiweißgehaltes in den pseudochylösen Ergüssen anzugeben — so sehr schwankt derselbe in den einzelnen Fällen (von 1,625 pro Mille bis zu 97 pro Mille), je nach dem Charakter des pathologischen Prozesses, dem „Ernährungszustand des Kranken" u. a. m.; an einer andern Stelle derselben Abhandlung aber (S. 59) sagt er über den Trockenrückstand, daß derselbe von der vorhandenen Eiweißmenge abhängt und infolgedessen bedeutenden Schwankungen unterworfen ist, und gibt dennoch Durchschnittszahlen seines Gehaltes an: in den pseudochylösen Ergüssen 20 bis 30 pro Mille, den chyliformen und chylösen je 70 bis 80 pro Mille.

Es ist bemerkenswert, daß Wallis und Schölberg in bezug auf die Bedeutung des Gehaltes an Eiweiß und Trockenrückstand für das Differenzieren der chylösen Ergüsse von den pseudochylösen beinahe dasselbe aussagen, was Bernert, und dieselben Durchschnittszahlen für die chylösen und pseudochylösen Ergüsse angeben, obwohl Wallis und Schölberg darunter nicht nur die „nichtfettigen", wie Bernert und die Mehrzahl der andern Autoren, sondern auch die chyliformen Ergüsse (im Sinne von Quincke) meinen. Es scheint, daß diese Tatsache allein schon genügen könnte, um alle obengenannten Durchschnittszahlen wertlos zu machen.

Betrachten wir die in einer Tabelle zusammengefaßten Daten verschiedener Autoren:

	Menge des Trockenrückstandes in pro Mille:		
	in chylösen	chyliformen	pseudochylösen
Nach Bernert	70—80	70—80	20—30
„ Wallis und Schölberg	>40	20—30	20—30

	Eiweißmenge in pro Mille:		
	in chylösen	chyliformen	pseudochylösen
Nach Pagenstecher	1,2—5,5	—	—
„ Bernert	—	—	1,625—97 (42)
„ Wallis und Schölberg	1,2—60,86	10—30	10—30

Es fragt sich, was für einen Wert können derartige Zahlen in der Differentialdiagnostik der milchartigen Ergüsse haben?

Angaben über den Prozentgehalt des Trockenrückstandes fanden wir in 51 Fällen von chylösen Ergüssen, 15 chyliformen und 25 pseudochylösen, d. h. im ganzen in 91 Fällen.

In den chylösen schwankt dieser Gehalt zwischen 31,12 pro Mille (Rabinovicz) und 106 pro Mille (Hasebröck). Der Durchschnittsgehalt beträgt hier 62 pro Mille.

In der Gruppe der chyliformen Ergüsse wurden Schwankungen zwischen 16 pro Mille (Achard und Laubry) und 117,4 pro Mille (Ballmann) beobachtet, durchschnittlich aber 51 pro Mille.

Schließlich in den 25 pseudochylösen Fällen schwankten die Werte zwischen 11,08 pro Mille (Sawialoff) und 75,7 pro Mille (Stevenson), was durchschnittlich etwa 29 pro Mille ausmacht.

In bezug auf diese Statistik müssen wir darauf aufmerksam machen, daß in den pseudochylösen Flüssigkeiten der Trockenrückstand, analog dem Ätherextrakt, durchschnittlich in geringerer Menge enthalten ist als in den andern Gruppen der milchartigen Ergüsse, und daß die chylösen Flüssigkeiten sich in dieser Hinsicht von den chyliformen nicht wesentlich unterscheiden.

Angaben über den Prozentgehalt an Eiweiß fanden wir in 75 Fällen von chylösen, 16 chyliformen und 45 pseudochylösen Ergüssen.

In der chylösen Gruppe beträgt der Durchschnittswert 35 pro Mille, im allgemeinen aber schwanken hier die Zahlengrößen zwischen 9 pro Mille (Straus) und 76,75 pro Mille (Terrilon).

In den 16 chyliformen Fällen beträgt der Durchschnittswert 29,8 pro Mille, während die absoluten Größen zwischen 6 pro Mille (Achard und Laubry) und 68 pro Mille (Debove) schwanken.

In der Gruppe von 45 pseudochylösen Ergüssen macht der Durchschnittsgehalt an Eiweiß nur 14,4 pro Mille aus, schwankt aber zwischen 1,01 pro Mille (Sawialoff) und 42 pro Mille (Bernert).

V. Über die diagnostische Bedeutung der relativen Globulin- und Albuminmengen in verschiedenen milchähnlichen Ergüssen haben u. W. nur Bernert und Wallis und Schölberg ihre Meinung ausgesagt.

Nachdem Bernert das Verhältnis des Globulins zum Albumin in mehreren pseudochylösen Ergüssen berechnet und dasselbe äußerst veränderlich gefunden hat, weigert er sich, diesem Merkmale irgendwelche Bedeutung in der Diagnose beizumessen. Im Gegenteil behaupten Wallis und Schölberg, ohne zahlenmäßige Daten und überhaupt irgendwelche Motivierung anzuführen, daß in den chylösen Flüssigkeiten Serum-Globulin in Spuren enthalten ist, d. h. daß „die Proteinfraktion hauptsächlich aus Serum-Albumin besteht“ (Wallis und Schölberg, S. 184). In bezug auf die pseudochylösen Ergüsse sagen die Verfasser gar nichts über das Serum-Albumin und heben nur die Anwesenheit von Serum-Globulin in einer Menge von 0,5 bis 0,6 Proz. und überhaupt „in einer größeren Menge als in den serösen Flüssigkeiten“ (Wallis und Schölberg, S. 174) hervor. Auch in diesem Falle führen Wallis und Schölberg gar keine Beweise an, berufen sich sogar nicht auf beobachtete Fälle.

Das Verhältnis des Globulins zum Albumin haben u. W. außer Bernert auch Ceconi (1897), Engel, Micheli und Mattirolo (9 mal), Sainton und Wallis und Schölberg bestimmt; mit anderen Worten, diese Untersuchungen wurden fast ausschließlich in pseudochylösen Fällen ausgeführt, wobei dieses Verhältnis bald kleiner, bald bedeutend größer als 1,0 war, indem es zwischen 0,2 und 8,2 schwankte. In chylösen Fällen wurde dieses Verhältnis, soviel wir wissen, gar nicht bestimmt. Man darf voraussetzen, daß es auch hier nicht weniger variabel ist.

Es fragt sich, in welchem Maße dieses Verhältnis die Natur des Ergusses bestimmen kann?

VI. Über die differentialdiagnostische Bedeutung der Peptone finden wir in der Literatur, sogar der neuesten, diametral entgegengesetzte Anschauungen.

So weist z. B. Pagenstecher (wie auch einige andere Autoren) nur darauf hin, daß in verschiedenen Fällen von chylösen Ergüssen Peptone vorgefunden wurden; nach Lauquin ist für die chylösen Ergüsse die Anwesenheit von Peptonen, nach Koslovski und Wallis und Schölberg im Gegenteil das Fehlen derselben charakteristisch.

Unserer Berechnung gemäß wurden Peptone in chylösen Fällen 6 mal vorgefunden und 4 mal nicht; in chyliformen wurden sie 1 mal konstatiert und 2 mal nicht; in pseudochylösen wurden sie 1 mal vorgefunden und 5 mal nicht.

Wir selbst konnten die Peptone in den 2 ersten Ergüssen von Fall I nachweisen; in den übrigen Ergüssen dieses und des 3. Falles gelang es uns nicht.

Wir meinen, daß diese spärlichen Daten dennoch dafür zeugen, daß die verschiedenen Arten von milchigen Ergüssen auf Grund des genannten Merkmals nicht differenziert werden können. Am interessantesten sind in dieser Hinsicht der Fall von Leszinsky und unser 1. Fall, in denen die Flüssigkeiten einiger Punktionen Peptone enthielten, die der anderen hingegen nicht.

VII. Nach Kamiensky, Pagenstecher und Bernert kann die Untersuchung der Asche zur Differentialdiagnose nicht beitragen (Bernert, S. 60); hingegen macht Koslovski darauf aufmerksam, daß „dem Chylus, folglich auch dem chylösen Ergusse ein großer Salzgehalt eigen ist", und Wallis und Schölberg meinen, daß „in chylösen Flüssigkeiten im ganzen weniger Salze enthalten sind als in den pseudochylösen".

Dessenungeachtet motiviert Bernert in derselben Abhandlung seine Ansicht über die pseudochylösen Ergüsse als „seröse oder serös entzündliche" und spricht sich gegen die „chylöse Herkunft" derselben aus, unter anderem auch auf Grund der in ihnen enthaltenen Menge von alkalischen Erden, Chlor und Schwefelsäure und wiederholt sogar seine Meinung noch einmal am Schluß der Abhandlung in Form folgender These (4): In den pseudochylösen Ergüssen sind „die Mengenverhältnisse der anorganischen Verbindungen entsprechend den bei serösen Transsudaten beobachteten". (Bernert, S. 81.)

Wallis und Schölberg geben für die pseudochylösen Ergüsse (wobei sie darunter „nicht fettige" + chyliforme verstehen) dieselben Durchschnittsmengen der Asche an — 7 bis 9 pro Mille —, auch dieselben Minima und Maxima wie Bernert für Fälle von reinen „pseudochylösen" Ergüssen und sprechen gleich dem letztgenannten Autor über „eine beinahe vollständige Übereinstimmung derselben mit denen bei gewöhnlichen serösen Ergüssen beobachteten" (S. 174), während in den chylösen „der Gehalt an Salzen (durchschnittlich 8 pro Mille) dem Gehalte derselben im Chylus des D. thoracicus beinahe gleichkommt" (S. 186).

Die quantitative Bestimmung der Salze fanden wir in 31 Fällen von chylösen Ergüssen, 12 chyliformen und 24 pseudochylösen, wobei der Durchschnittsgehalt in der I. Gruppe der Ergüsse 5,93 pro Mille betrug, in II 6,5 pro Mille und in III 7,3 pro Mille.

In der Gruppe der chylösen Ergüsse schwanken die Zahlengrößen zwischen 1 pro Mille (Reichenbach) und 9,95 pro Mille (Whitla); in den chyliformen zwischen 4,47 pro Mille (Stradomski) und 10,32 pro Mille (Ballmann) und in den pseudochylösen zwischen 4,89 pro Mille (Pewsner) und 9,03 pro Mille (Mosse).

VIII. Einige Verfasser weisen noch auf die Bedeutung hin, die diesen oder jenen Eigenschaften der Fette (Temperatur des Schmelzens, die Größe der Säure-, Jod-, Verseifungs- und Reichert-Meißlschen Zahl u. a. m.) in der Differentialdiagnostik der milchigen Ergüsse zukommt.

So erklärt Engel den chyliformen Charakter der Flüssigkeit in seinem Falle durch die geringfügige Größe der Reichert-Meißlschen Zahl, eine bedeutend geringere „als das Fett des Chylus". Bernert sagt: „Wenn auch bis jetzt die Ansichten über die Existenz eines sogenannten Degenerationsfettes noch weit auseinandergehen, so scheint doch . . . manche Konstanten sich abweichend zu verhalten von denen, wie sie für normales oder Chylusfett bis jetzt gefunden wurden" (S. 81).

Nach Wallis und Schölberg „entspricht die Schmelztemperatur des Fettes in den pseudochylösen (folglich auch chyliformen) Flüssigkeiten (38 bis 40°) dem pathologischen Fett . . . und hängt deswegen von den Veränderungen in der Diät nicht ab" (S. 178). „Außerdem sind die Säure-, Verseifungs- und Ätherzahlen hier bedeutend kleiner, als diejenigen des normalen Fettes; im pathologischen Fett sind viel mehr Fettsäuren enthalten" (S. 184). Im Gegenteil, in den chylösen Ergüssen hängen die Natur und die Menge des Fettes vom Fette der Nahrung ab. Der Meinung Muttermilchs nach ist es schwer, die Eigenschaften des Fettes für die Diagnose zu verwenden.

Die Eigenschaften der Fette (außer der Temperatur des Schmelzens) haben sehr selten die Aufmerksamkeit der Verfasser auf sich gelenkt, weswegen wir auch außerstande sind, die oben angeführten Meinungen am veröffentlichten Material zu prüfen. Auch in unsern Fällen haben wir derartige Untersuchungen nicht angestellt.

Wenden wir uns nun zu dem Thema, wie die genannten Verfasser ihre Ansichten über die in Rede stehende Frage argumentieren, so zeigt es sich, daß Muttermilch, Engel und Wallis und Schölberg überhaupt vermeiden, irgendwelche Erklärungen zu geben und sich sogar auf keine bestimmten Tatsachen berufen. Bernert aber beschränkt seine ohnedies strittigen Beweisgründe so sehr ein, daß sie beinahe jegliche Bedeutung verlieren*).

Wir halten uns für berechtigt, zu bezweifeln, daß das „degenerative" Fett sich vom „normalen" Chylusfett deutlich unterscheiden läßt. Vor allem hat die Ansicht über das Vorhandensein einer fettigen Degeneration im Sinne von lokaler Fettbildung aus Eiweißmolekülen in letzter Zeit an Zuverlässigkeit verloren. Außerdem, in Anbetracht der bestehenden Abhängigkeit des Chylusfettes vom Nahrungsfett, die auch von den oben genannten Autoren anerkannt wird, fragt es sich, was für ein Chylusfett für „normal" angesehen werden muß?

Einzelne Autoren weisen noch darauf hin, daß in der Diagnostik der Ergüsse auch dem Harnstoff und der Harnsäure (Wallis und Schölberg) oder bestimmten Salzen (Letulle), chemischen Elementen, z. B. Cl, Säureradikalen u. a. m. eine gewisse Bedeutung zukommt. Da derartige Angaben nur vereinzelt vorgefunden werden und unzureichend begründet sind, werden wir auf dieselben nicht näher eingehen.

*) Siehe Dissertation, S. 204.

Zusammenfassend könnten wir über die chemischen Unterschiede einzelner in der Literatur anerkannter Arten von milchigen Ergüssen folgendes sagen:

1. Die in der Literatur bestehende Meinungsverschiedenheit sowohl allgemeiner Natur, als auch bezüglich eines jeden der genannten chemischen Merkmale ist so groß, daß man schon a priori ihren differentialdiagnostischen Wert bezweifeln kann. Wir sind desto mehr im Recht zu zweifeln, da einige Autoren (z. B. Wallis und Schölberg) eine gewisse Gruppe von chemischen Eigenschaften derjenigen Art von milchähnlichen Ergüssen zuschreiben, die der Meinung anderer nach (z. B. Bernerts) gerade durch die Abwesenheit dieser chemischen Merkmale gekennzeichnet wird. Es ist bemerkenswert, daß wir eine so tiefgehende Meinungsverschiedenheit bezüglich solcher Grundfragen gerade bei Verfassern von großen zusammenfassenden Abhandlungen über die uns interessierende Frage vorfinden. Die Verschiedenheit der Auffassung führte natürlich zur verwickelten Terminologie.

2. Die Anerkennung durch die Mehrzahl der Autoren — hauptsächlich auf Grund des Studiums der chemischen (und mikroskopischen) Eigenschaften der Ergüsse — des Vorhandenseins von „gemischten" Fällen: chylös-chyliformen, chylös-pseudochylösen und chyliform-pseudochylösen, kann als indirekter Beweis dessen gelten, daß man die verschiedenen Gruppen der milchartigen Ergüsse auf Grund ihrer chemischen (und morphologischen) Eigenschaften nicht differenzieren kann, besonders weil die Notwendigkeit der Anerkennung solcher „gemischten" Formen weder durch logische Erwägungen, noch durch Tatsachen genügend motiviert ist.

Unser Studium der entsprechenden Literatur zwecks Prüfung der herrschenden Meinungsverschiedenheit, das sich auf ein möglichst umfangreiches Material stützte, zwang uns, die Mehrzahl der in der Literatur angegebenen differentialen chemischen Merkmale zu verwerfen, da sie sich teils nicht bestätigen ließen, teils durch Tatsachen direkt widerlegt wurden. Dennoch konnten wir einige chemische Unterschiede konstatieren, auf deren Besprechung wir jetzt näher eingehen wollen, obwohl sie zum Teil schon kommentiert worden sind.

Zur besseren Anschaulichkeit fassen wir sie in eine Tabelle zusammen:

Tabelle der chemischen Eigenschaften chylöser, chyliformer und pseudochylöser Ergüsse.

(Die Zahlen drücken den durchschnittlichen pro Mille-Gehalt aus; + bezeichnet die Anwesenheit und — das Fehlen des Stoffes.)

		Chylöse	Chyliforme	Pseudochylöse
I. Ätherextrakt		16,5	11,5	2,5
II.	Cholesterin	+ 7 mal — 2 „	+ 4 mal —	+ 3 mal — 2 „
	Lecithin	+ 4 „ — 1 „	+ 3 „ —	+ 20 „ — 2 „
III. Zucker		fast in der Hälfte aller Fälle.	Selten.	Fast in der Hälfte aller Fälle

	Chylöse	Chyliforme	Pseudochylöse
IV. { Trockenrückstand	62,0	51,0	29,0
IV. { Eiweiß	35,0	29,8	14,4
V. Globul. Album	Wenig	Daten.	0,2—8,1
VI. Peptone {	+ 6 mal — 4 „	+ 1 mal — 2 „	+ 1 mal — 5 „
VII. Asche	5,93	6,5	7,3
VIII. Eigenschaften der Fette.	Wenig Daten.		Wenig Daten.

Das oben Gesagte über die Zufälligkeit unserer Statistik, ihre quantitative Mangelhaftigkeit, über die Abhängigkeit der Ergebnisse von der Mannigfaltigkeit der Untersuchungsmethoden usw. — dies alles bezieht sich hauptsächlich auf Punkt II, V, VI und VIII. In bezug auf diese Punkte könnten wir nur darauf bestehen, daß die in ihnen angegebenen Unterschiede zwischen den einzelnen Arten von milchähnlichen Ergüssen ungenügend bewiesen sind.

Ein bedeutend größeres Interesse hat die Besprechung der übrigen Punkte.

Ad III. Wie soll man beispielsweise das Fehlen des Zuckers in der Mehrzahl der chyliformen Ergüsse erklären, da er ja andererseits beinahe in der Hälfte aller Fälle chylöser und pseudochylöser Ergüsse vorgefunden wird? Die Anwesenheit von Zucker in den letzteren und dabei ebenso oft wie in den chylösen spricht — wenn unserer Statistik überhaupt irgendwelche Bedeutung zukommt — direkt gegen die Meinung Senators, der das Vorhandensein von Zucker in den chylösen Ergüssen durch Beimischung von Chylus erklärt. Wenn die chylösen Ergüsse ihren Zucker in der Tat dem Chylus verdanken, so fragt es sich, wie könnte er ebenso oft auch in den pseudochylösen Ergüssen vorgefunden werden, da doch diese der herrschenden Auffassung nach keinen Chylus enthalten. Wenn aber das Vorhandensein oder Fehlen des Zuckers mit dem Chylus in keinem Zusammenhang steht, so darf das Fehlen von Zucker nicht als ein Nachweis der nichtchylösen Herkunft der chyliformen Ergüsse angeführt werden. Wir meinen, daß in Anbetracht der großen Autorität Senators die Fälle von Ergüssen ohne Zuckergehalt vorwiegend in die chyliforme Gruppe eingereiht wurden, was die Statistik merklich beeinflußt hat.

Ad I, IV und VII. Diese Punkte scheinen einen weniger zufälligen Charakter zu tragen. Der Aschegehalt (Punkt VII) in verschiedenen Arten der milchigen Ergüsse stimmt dermaßen überein, daß es unmöglich ist, irgendwelche Schlüsse daraus zu ziehen. Dasselbe gilt auch von den Durchschnittszahlen für die chylösen und chyliformen Ergüsse in Punkt I und IV.

Die entsprechenden Zahlen der sog. pseudochylösen Ergüsse unterscheiden sich so sehr von den Zahlen der chyliformen und besonders der chylösen Ergüsse, daß sie durch Zufall nicht erklärt werden können. Übrigens die einzige Schlußfolgerung, zu der sie uns berechtigen, ist die, daß die pseudochylösen Ergüsse im Vergleich zu den andern Arten von milchähnlichen Ergüssen stärker „hydrämisch“, d. h. stärker mit seröser transsudativer Flüssigkeit verdünnt sind. Wenn man die Mehrzahl der chylösen Ergüsse nicht als Anhäufungen von reinem Chylus, sondern

als trans- oder exsudative seröse Flüssigkeiten mit Beimengung von Chylus betrachtet, so wird selbstredend eine größere Menge des beigemischten serösen Transsudats eine Herabsetzung des Gehaltes an Trockensubstanz und Eiweiß, besonders aber an Ätherextrakt hervorrufen, der im Chylus in unermeßlich größerer Menge enthalten ist, als in einer serösen Flüssigkeit beliebigen Ursprungs. In vollständiger Übereinstimmung mit dieser Voraussetzung steht auch das geringere spezifische Gewicht der pseudochylösen Ergüsse. (Siehe S. 276.)

Aus der Betrachtung der chemischen Eigenschaften der milchigen Ergüsse sind wir deswegen im Rechte, noch folgenden Schluß zu ziehen:

3. **Ohne einen wesentlichen chemischen Unterschied zwischen den chylösen und chyliformen Ergüssen festzustellen,** erlauben uns die durchschnittlichen Größen des Gehaltes verschiedener milchartiger Ergüsse an Trockensubstanz, Eiweiß und besonders an Ätherextrakt die „pseudochylösen" Ergüsse als chylöse oder chyliforme Flüssigkeiten zu betrachten, die am stärksten mit serösen Transsudaten verdünnt sind.

Vergleich milchiger Ergüsse mit serösen Trans- und Exsudaten, Lymphe und Chylus.

Zum Schluß dieses Kapitels möchten wir noch die Frage über den Chemismus der milchartigen Ergüsse vom physiologischen und allgemein pathologischen Standpunkt aus betrachten. Bei der Besprechung des Chemismus der milchartigen Ergüsse haben ja verschiedene Verfasser auch die Frage über den Chemismus des Chylus, der serösen Trans- und Exsudate, der normalen und Ödemlymphe, ja sogar des Blutserums und des Blutes berührt, indem sie die milchartigen Ergüsse bald mit der einen, bald mit der andern von diesen Flüssigkeiten verglichen. Solche Vergleiche halten wir nicht nur für wünchenswert, sondern direkt für notwendig.

In der Tat, wenn einige Autoren auch geneigt sind, die „echt chylösen Ergüsse" als reinen Chylus zu betrachten — und diese Frage wurde seit der ersten Arbeit von Quincke in der Literatur nicht nur bezüglich der Traumafälle besprochen —, so wird doch in bezug auf die chyliformen und besonders die pseudochylösen Ergüsse allgemein (außer Debove und seiner Schule) anerkannt, daß dieselben in ihrer Hauptmasse gewöhnliche seröse Trans- oder Exsudate vorstellen, die irgendeine „trübende" Substanz enthalten. Wenn die erste Auffassung die Frage über den Chemismus des Chylus in den Vordergrund rückt, so führt uns die zweite zur Notwendigkeit, auf die serösen Trans- und Exsudate näher einzugehen.

Der Frage über den Chemismus des Chylus, der Lymphe, der Trans- und Exsudate wird sogar in den neuesten Handbüchern der Physiologie, physiologischen Chemie und allgemeinen Pathologie verhältnismäßig wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Die darin vorhandenen Artikel gründen sich gewöhnlich auf die Arbeiten ein und derselben Forscher, weswegen

sie ein beinahe gleichartiges Material und ähnliche Schlußfolgerungen enthalten. Dennoch haben die Klinizisten beim Studium des Chemismus der milchigen Ergüsse die in den theoretischen Abhandlungen enthaltenen Daten fast gar nicht in Betracht gezogen.

So sind z. B. die Versuche, die chemischen Eigenschaften einiger Arten von milchigen Ergüssen mit „serösen Flüssigkeiten", anderer „mit Lymphe" zu vergleichen, vom theoretischen Standpunkt aus gar nicht berechtigt; auch darf man nicht, wie z. B. Bernert es tut, die pseudochylösen Ergüsse — ihren chemischen Bestandteilen nach — zwischen die serösen Flüssigkeiten und Lymphe setzen oder den „Eiweißquotient" (relative Mengen des Globulins und des Albumins) der pseudochylösen Ergüsse mit dem Koeffizient der „serösen" (Wallis und Schölberg) vergleichen usw. Solche Vergleiche können nicht zugelassen werden, vor allem weil die Bestandteile der „Lymphe" und besonders der „serösen Flüssigkeiten" nicht konstant sind und in dieser Beziehung nicht weniger Schwankungen unterworfen sind als die Flüssigkeiten, die mit ihnen verglichen werden.

In der Tat wenden wir uns den theoretischen Handbüchern zu, um sich über den Chemismus der serösen Trans- und Exsudate belehren zu lassen, so erfahren wir, daß man in den letzteren alle Stoffe vorfindet, denen verschiedene Autoren diese oder jene Bedeutung in der Differentialdiagnose der milchartigen Ergüsse beimessen, z. B. Zucker, Cholesterin, Lecithin, Peptone, Harnstoff, Harnsäure u. a. m.; weiter, daß das Verhältnis des Albumins zum Globulin hier beinahe in demselben Grade schwankt, wie in den milchartigen Ergüssen, z. B. zwischen 2,5:1 und 4,5:1 (Oppenheimer), und schließlich, daß das spezifische Gewicht, der Gehalt an Trockensubstanz und Eiweiß hier denselben, vom Charakter des pathologischen Prozesses, dem Grade der Kachexie u. a. m. abhängenden Schwankungen unterworfen sind, wie wir sie bei den milchartigen Ergüssen konstatieren konnten.

Gleich diesen letzteren schwankt auch hier der Salzgehalt am wenigsten, indem er im Durchschnitt 7 bis 9 pro Mille ausmacht; und die transsudativen Flüssigkeiten sind hier ebenso reicher an Salzen (Oppenheimer S. 148), aber ärmer an Eiweißstoffen als die exsudativen. Dem Eiweißgehalt entsprechend schwankt auch das spezifische Gewicht.

Was für Schlüsse kann man denn aus den in der Tabelle unter Punkt II, IV, V, VI und VII angeführten Daten in bezug auf die Differentialdiagnose der milchigen Ergüsse ziehen, da ja in den serösen Ergüssen beinahe dieselben Verhältnisse vorgefunden werden? Die einzig mögliche Schlußfolgerung auf Grund unserer Tabelle der Durchschnittszahlen ist die, die wir schon oben erwähnt haben, und zwar, daß an den „pseudochylösen" Flüssigkeiten ihr transsudativer Charakter mehr hervortritt als der exsudative.

Wir wollen damit nicht gesagt haben, daß in einzelnen Fällen die Diagnose des pseudochylösen Charakters auf diese Weise erleichtert werde und daß man dadurch die Einreihung dieser Ergüsse in eine besondere Gruppe rechtfertigen könne.

Wollen wir noch folgende Daten über den Chemismus der Lymphe und des Chylus anführen.

Nach Luciani weist die aus verschiedenen Lymphgefäßen eines Tieres aufgefangene Lymphe in ihrer Zusammensetzung außerordentliche Schwankungen auf. Z. B. die Lymphe aus dem D. thorac. eines hungernden Tieres enthält 4,2 bis 6,5 Proz. der Trockensubstanz (mit 3,5 bis 4,3 Proz. Eiweiß), die Lymphe der Extremitäten nur 2 bis 4 Proz. und die der Leber 7 bis 8 Proz. Trockensubstanz.

Munk und Rosenstein weisen darauf hin, daß in der Hungerlymphe, die von ihnen zu verschiedener Zeit aus einer Lymphfistel an dem Oberschenkel einer Kranken mit Lymphangiektasie entnommen wurde, der Gehalt an Trockensustanz zwischen 35,7 und 57,2 pro Mille schwankte. Diese Zahlengrößen führen sowohl Hammarsten als auch Oppenheimer an.

Nach Hammarsten schwankt das spezifische Gewicht der Lymphe zwischen 1007 und 1043, nach Luciani beträgt das spezifische Gewicht der Lymphe aus dem D. thorac. beim Hungern 1011 bis 1022, nach Nagel 1022 bis 1030 und nach Oppenheimer (Gerhartz) 1016 bis 1023.

Nach Oppenheimer koaguliert die Lymphe rasch, nach Hammarsten, Nagel und Luciani langsam.

Hammarsten und Munk und Rosenstein führen zwei Analysen der aus dem Oberschenkel einer Frau entnommenen Lymphe an, die von Gubler und Quevenne ausgeführt worden sind, wobei die erste folgendes ergab: Trockensubstanz 60,1 pro Mille, Albumin 42,7 pro Mille, Fett (Cholesterin + Lecithin) 3,8 pro Mille, Extraktivstoffe 5,7 pro Mille und Salze 7,3 pro Mille; bei der zweiten betrugen die entsprechenden Zahlen: 65,2, 42,8, 9,2, 4,4 und 8,2.

Nagel wie auch Luciani lenken unsere Aufmerksamkeit auf das Vorhandensein in der Lymphe außer Fett auch von Cholesterin, Lecithin und Seifen.

Nach Oppenheimer und Hammarsten verhält sich die Globulinmenge in der Lymphe zum Albumin wie 1:2,4 bis 4.

Nagel und Hammarsten geben für den Chylus dieselben Zahlen des spezifischen Gewichtes an, und zwar 1007 bis 1043 (!). Alle Autoren heben einstimmig hervor, daß der Chylus spontan koagulierbar ist, daß er Zucker in Spuren, Cholesterin und Lecithin, manchmal auch Harnstoff und Harnsäure enthält und enorme Schwankungen seines Gehaltes an Fetten und Eiweiß aufweist. Dabei berufen sie sich gewöhnlich auf die Untersuchungen von Munk und Rosenstein, Noël-Paton, Owen-Rees, Hoppe-Seyler u. a. Die Befunde verschiedener Autoren sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefaßt (s. S. 294).

Da der Gehalt des Chylus an Eiweiß und Salzen beinahe in denselben Grenzen schwankt, wie in den serösen Trans- und Exsudaten, so könnte die Beimischung von Chylus nur in bezug auf den Fettgehalt einen wesentlichen Einfluß auf ihre Zusammensetzung ausüben. In welchem Grade hier der Einfluß des beigemischten Chylus sich äußern wird, ist unmöglich vorauszusagen, da es unbekannt ist: 1. In welchem Verhältnis die bei-

	Owen-Rees	Hoppe-Seyler	Noël-Paton	Neu-meister	Tiger-stedt	Bern-stein	Munk	Zawil-sky
Wasser . .	904,82	940,72	958—943	—	958—935	—	918—965	—
Trocken-rückstand	95,2	58,28	41—56	37—55	42—65	20—60	—	—
Eiweiß . .	70,8	36,37	11—13	34—41	35—41	40—50	—	—
Fett . . .	9,2	7,23	24—27	0,6—1,3 und nach fettig. Nahrung 45,3	4—9	?—80	2—43	bis 150,0
Übrig. organ. Stoffe. .	10,8	8,53	—	—	—	—	—	—
Salze . .	4,4	7,15	6,25	8,0—9,9	7—8	7—8	7—8	

gemischte Chylusmenge zu der in der Körperhöhle enthaltenen Flüssigkeit steht; 2. wie groß der Fettgehalt in den ausfließenden Chylusportionen war; 3. wie groß der Gehalt der anfänglichen serösen Flüssigkeit an aufgelöstem Fett war; 4. wie lange vor der Evakuation des Ergusses hörte die Beimischung des Chylus auf oder dauerte sie noch weiter fort, und schließlich 5. in welchem Grade fand die Resorption des ausgetretenen, im Chylus emulgierten Fettes statt.

Vom genannten Standpunkt aus halten wir es für unwahrscheinlich, daß die chylösen Ergüsse ihrer Zusammensetzung nach mit dem Chylus übereinstimmen können, sogar wenn der letztere stets ein und dieselben Bestandteile aufweisen würde. Deshalb glauben wir, daß die Motivierung des chylösen Charakters einer Flüssigkeit „durch ihre chemische Ähnlichkeit mit dem Chylus“ unter jeder Kritik sei.

Es scheint uns weiter auch nicht richtig, Versuche zu machen, ein Minimum des Fettgehaltes festzustellen, unter dem die milchige Flüssigkeit angeblich nicht mehr chylös sein könne. Wir meinen, daß neben solchen chylösen Ergüssen, deren Fettgehalt sich dem durchschnittlichen Fettgehalte des Chylus nähert, auch solche existieren können, in denen derselbe sich dem maximalen Fettgehalte im Chylus (Fälle von Cowie mit 9,2 bis 7,2 Proz. Fett, Witte mit 5,42 Proz. desselben usw.) oder im Gegenteil, wo derselbe infolge dieser oder jener Kombinationen der genannten Einflüsse sich dem Minimum nähert: das ist u. E. gerade die Mehrzahl der sog. „pseudochylösen“ Ergüsse.

Die Richtigkeit unserer Auffassung über die verschiedenen Arten von milchigen Ergüssen und speziell darüber, daß die fettigen und „nichtfettigen“ resp. „pseudochylösen“ Ergüsse ihrem Wesen nach gleichartige Flüssigkeiten darstellen, nur mit einem verschiedenen Gehalte an emulgiertem Fett — die Richtigkeit dieser Auffassung beweisen am besten solche klinische Beobachtungen, wie z. B. unsere erste, die von Sarrazin, zum Teil auch die Fälle von Ceconi (1898), Jousset-Lacapère, der 1. Fall von Bernert, unser 3. Fall u. a. m., in denen es gelungen ist, bei wiederholten Punktionen derselben Körperhöhle, oft unter denselben klinischen Bedingungen, ein 100faches und noch bedeutenderes Schwanken des Prozentgehaltes an Fett und gleichzeitig Schwankungen in der Intensität der Opalescenz zu beobachten, die bald einer pseudochylösen, bald einer ausgesprochen fettigen „milchigen“ Trübung entspricht.

Theoretisch darf man dort von chylösen Ergüssen sprechen, wo man imstande ist, eine milchartige Trübung und das Vorhandensein von fein emulgiertem Fett zu konstatieren: dazu wäre es nur notwendig, nachzuweisen, daß das Erscheinen des emulgierten Fettes in einem Ergusse ausschließlich durch die Beimengung des Chylus zu denselben bedingt ist.

Auf diese Frage werden wir im Kapitel über die Pathogenese noch zurückkommen.

Klinische resp. physiologische Eigenschaften.

In den meisten Arbeiten über die uns interessierende Frage wird darauf hingewiesen, daß der chylöse Charakter des Ergusses im Gegensatz zum chyliformen bewiesen werden könne:

1. durch das positive Ergebnis des sog. Experiments von Straus und
2. durch die Schnelligkeit einer neuen Ansammlung des Ergusses nach der Entleerung.

Die pseudochylösen Ergüsse werden gewöhnlich gar nicht erwähnt; da aber keiner von den Autoren ihnen diese Eigenschaften zuschreibt und da die Mehrzahl der Autoren meint, sie seien nur für chylöse Ergüsse charakteristisch, kann man daraus schließen, daß den pseudochylösen Ergüssen diese Eigenschaften nicht zugeschrieben werden.

Ad 1. Der Grundgedanke des Experiments von Straus (im Jahre 1886) besteht darin, daß bei chylösen Ergüssen die Fettdiät den Fettgehalt resp. den Ätherextrakt im Chylus, folglich auch im Ergusse, wo Chylus beigemengt ist, vergrößert, und die Diät mit spärlichem Fettgehalt hat eine Verminderung desselben im Ergusse zur Folge. Die beste Ausführung des Strausschen Versuches besteht folglich in einer regelmäßigen und wiederholten Abwechslung der genannten Diäten in der Zeit zwischen zwei aufeinander folgenden Punktionen: wie Straus meint, soll dieses physiologische Experiment zeigen, „ob dieser Erguß nur dem Aussehen nach chylös ist", rührt aber eigentlich „vom fettigen Zerfall der exsudierten Zellen" her (S. 384).

Jedoch stammt die Idee der qualitativen und quantitativen Abhängigkeit des Fettes chylöser Ergüsse von der Nahrung nicht von Straus her. So sagt Quincke in seiner ersten Arbeit folgendes: „Der Fettgehalt der Flüssigkeit zeigt in den drei Analysen nur geringe Verschiedenheiten. wohl weil die Punktionsflüssigkeit jedesmal ein Gemisch des Chylus mehrerer Tage enthielt und die Schwankungen sich ausglichen. Bemerkenswert ist, daß das Fett von Punktion II und III konsistenter war als von I. Man wird dies mit Wahrscheinlichkeit auf die Verschiedenheit des Nahrungsfettes zurückführen dürfen, denn die erste Punktion war am Tage nach der Aufnahme ins Spital gemacht, also zu einer Zeit, bis wohin der Patient unter anderen Ernährungsverhältnissen sich befunden hatte" (S. 127). Wie wir sehen, besteht das Verdienst von Straus nur darin, daß er experimentell die Richtigkeit der vorher schon ausgesprochenen Idee zu beweisen versucht hatte und seinen Versuch der Diagnose zugrunde legte.

Obgleich scheinbar gegen diese Idee und ihre Verwirklichung schwerlich etwas einzuwenden wäre, da die Abhängigkeit des Chylusfettes (folglich auch seiner Mischungen mit gewöhnlichen Ergüssen) von der Nahrung physiologisch zweifellos festgestellt ist, so herrscht doch keine Einigkeit unter den Autoren in der Bewertung der diagnostischen Bedeutung des Strausschen Experiments.

Die meisten Autoren, sowohl die, die diesen Versuch angestellt haben, als auch die es nicht getan haben, messen ihm die differentialdiagnostische Bedeutung bei. Das sind Depoix, Senator (1895), Lacapère, Kamienski, Rotmann, Ceconi (1898), Unverricht, Kahn und unter den neuesten Stradomski, Bernert, Nothnagel, Koslowski, Zypkin, Lestschinsky, Storoschewa, Wallis und Schölberg u. a. Von den genannten Autoren haben außer Straus auch noch Minkowski, Depoix, Senator, Jousset-Lacapère, Ceconi, Storoschewa u. a. diesen Versuch angestellt und ein positives Resultat erhalten, und auf diese Untersuchungen beruft man sich gewöhnlich.

Alle Autoren, die diese Frage berühren, begnügen sich nicht allein mit der Behauptung, daß der Straussche Versuch positive Resultate bei chylösen Ergüssen ergebe, sondern sie bestehen darauf, daß ein positives Resultat des Versuches von Straus den chyliformen Charakter des Ergusses völlig ausschließt.

Die Bedeutung sowohl des positiven als auch des negativen Resultats des Strausschen Versuchs ist in der Literatur nicht genügend erläutert. Eine genauere Erklärung finden wir bei Senator. Indem er seine eigenen Forschungen, und zwar den Übergang des Olivenöls in den Erguß, den Fall Straus und die Untersuchungen von Minkowski anführt, behauptet er, es sei unmöglich, daß fremdartiges Fett und Nahrungsfett in unbedeutenden Mengen ins Transsudat aus fettig zerfallenen Endothel- und Krebszellen überginge, wo es sich provisorisch ansammeln solle.

Einige Autoren bestritten die diagnostische Bedeutung des Versuches von Straus, jedoch sind diese Entgegnungen nicht zahlreich.

Leidhecker meint, das Experiment von Straus könne qualitativ nicht ausgeführt werden, da das Darmepithel aus dem Nahrungsfett und aus Fettsäuren „das Fett des menschlichen Körpers“ baue. Bei Erb-Simon mißlang der Versuch von Straus im zweifellosen Falle eines Chylothorax. Muttermilch und Sommer schränken die Bedeutung des Versuches von Straus ein, da sie nur das positive Resultat für beweisend halten; das negative Resultat zeugt nicht gegen die chylöse Natur des Ergusses, nach Sommer infolge der Bedingungen, auf die Leidhecker hinwies, und nach Muttermilch, „denn es kann der Zufluß des Chylus zur serösen Höhle einer Unterbrechung unterliegen“ (S. 132).

Jousset erörtert sehr eingehend das Experiment von Straus und spricht ihm die diagnostische Bedeutung beinahe ganz ab. Die Beweisgründe des Autors sind folgende: er beginnt mit der Voraussetzung, daß der Austritt des Chylus resp. chylöse Abstammung des Ergusses, könne nur dann statthaben, wenn eine anatomische Verletzung der Chyliferen vorliegt, die durchbohrt sein können (des perforations, orifices), wie es

bei Straus und Whitla der Fall war. Da in seinem eigenen Falle (dem keine Obduktion folgte) und im Falle von Parmentier-Depoix das Experiment von Straus positive Resultate ergab, obwohl im letzten Falle die Obduktion „keinen Bruch der Chyliferen zeigte, sondern nur ihre variköse Erweiterung" (S. 38), behauptet Jousset, daß das Experiment von Straus auch bei unverletzten Chyliferen positiv ausfallen könne, also im Falle von milchartigen Ergüssen nicht chyliösen, sondern chyliformen Ursprungs. Deshalb besitze, nach Jousset, das positive Resultat des Experiments von Straus keine diagnostische Bedeutung, jedoch zeuge das negative Ergebnis von der Abwesenheit der Verletzungen des Chylussystems, schließt folglich den chylösen Charakter der milchigen Ergüsse aus.

Fassen wir die verschiedenen Meinungen zusammen:

1. Der Meinung der meisten Autoren gemäß, beweist die qualitative und quantitative Abhängigkeit des Fettes im Erguß vom Nahrungsfett den chylösen Charakter der Flüssigkeit und das Fehlen dieser Abhängigkeit (nach Leidhecker nur der quantitativen) soll für ihre chyliforme Abstammung zeugen.
2. Einige Autoren meinen, daß dem negativen Resultat des Experiments von Straus keine diagnostische Bedeutung zugeschrieben werden könne.
3. Jousset, der dem positiven Resultat des Experiments von Straus diese Bedeutung abspricht, behauptet, daß das negative Resultat den chyliformen Ursprung des Ergusses beweist.

Leider haben wir nicht die Möglichkeit gehabt, das Experiment von Straus in unseren Fällen anzustellen, weil unsere wenig intelligenten Patienten sich allerlei Experimenten und sogar Maßnahmen, die ihnen als solche schienen, energisch widersetzten. Wir haben es besonders in der 2. Periode unseres 1. Falles bedauern müssen, wo das Experiment von Straus ein besonderes Interesse hätte bieten können, als die Flüssigkeit ein weniger opakes Aussehen und eine Verminderung des Fettgehaltes zeigte. Wir können also nur theoretisch die Bedeutung des Experiments von Straus für die differentiale Diagnose beurteilen.

A priori kann man schwerlich die Vergrößerung des Fettgehaltes in chylösen Ergüssen infolge des Beitritts des fettreichen Chylus bestreiten. Man kann auch erwarten, daß trotz Leidheckers Meinung auch die Eigenschaften des Nahrungsfettes nicht ohne Einfluß auf das Fett der milchigen Ergüsse sein wird. Wenn wir das Vorhandensein der echt chylösen Ergüsse, also die Möglichkeit des Eindringens des Chylus in Körperhöhlen anerkennen, abgesehen davon, ob der Chylus per diapedesin oder per rhexin eindringt, muß die Verschiedenheit seiner Bestandteile bei fettiger und fettfreier Nahrung auch den chemischen Charakter des Ergusses, also die darin enthaltene Fettmenge beeinflussen. Man muß aber nicht glauben, daß diese Abhängigkeit in jedem Fall des echt chylösen Ergusses durch das Experiment von Straus festgestellt werden könne; mit andern Worten die Unmöglichkeit, diese Abhängigkeit beweisen zu können, also das negative Resultat des Experiments von Straus, erlaubt es nicht, die chylöse Natur des Ergusses ganz zu negieren.

Tatsächlich sind unsere Vorstellungen vom Mechanismus des Chylusaustritts aus dem chylösen Lymphsystem sehr ungenügend. So haben wir bis jetzt noch keine genügende Erklärung für den vorwiegend nächtlichen Charakter der tropischen Chylurie. Ferner zeigt das Studium einer ganzen Reihe von europäischer Chylurie mit genau bewiesenen (durch Katheterisation der Harnleiter, Obduktionsbefunde, Fütterung mit spezifischem Fett oder mit Sudan gefärbtem Fett usw.), Zusammenhang des Chylussystems mit einer oder der anderen Niere, daß die Bewegung und der Austritt des Chylus in pathologischen Verhältnissen noch sehr viel Dunkles birgt. So hat man in einigen Fällen den Chylusaustritt vorwiegend im Ruhezustande beobachtet (Huber, Frank, Salle, Vieillard, Hnatek), in andern während der Bewegung (Hertz, Frankosta), bei dritten Forschern spielte die Körperlage gar keine Rolle (Brieger, Waldvogel und Bickel), bei vierten wurde vorwiegend die Abhängigkeit der Chylurie von der Art der Nahrung und der Zeit ihres Empfangs bestimmt, also ergab das Experiment von Straus ein positives Resultat (Waldvogel und Bickel, Hertz, Salle, Hnatek u. v. a.), und bei fünften fehlte diese Abhängigkeit, also das Experiment von Straus gelang nicht (Brieger). Endlich ist der periodische Verlauf mit Pausen von mehreren Tagen bis mehreren Jahren nicht allein der Mehrzahl der Fälle von tropischer Chylurie eigen, deren eigenartiger Verlauf vielleicht mit dem Entwicklungszyklus des Parasits (Filaria sanguinis hominis) zusammenhängt, sondern kommt bei einer nicht unbedeutenden Zahl europäischer Chylurie vor, deren parasitäre Ätiologie nicht allein unbewiesen, sondern auch sehr zweifelhaft ist.

Der Chylusaustritt, der nicht immer gesetzmäßig ist und oft weder vom Empfang noch von der Qualität der Nahrung abhängt, wurde in vielen Fällen der Lymphgefäßfisteln (Hensen, Munk und Rosenstein, Neumann, Reiß u. a.) beobachtet; aber solche Erscheinungen sind noch weniger vergleichbar mit chylösen Ergüssen.

Wir sind also berechtigt, vorauszusetzen, nach der Analogie mit Erscheinungen bei Chylurie und Lymphgefäßfisteln, daß auch bei chylösen Ergüssen der Chylusaustritt von sehr komplizierten, wenig verständlichen und außerhalb unseres Einflusses liegenden Umständen abhängt, was die Bedeutung sowohl des positiven als auch besonders des negativen Ergebnisses des Experiments von Straus sehr verringert. Zugleich wird das Endresultat des Experiments von Straus, also der relative Fettgehalt in Flüssigkeiten einer Reihe der Entleerungen der Körperhöhle, nicht allein durch den Chylusaustritt, sondern noch durch andere Momente beeinflußt: 1. Intensität der Trans- und Exsudation der serösen Flüssigkeit in die Körperhöhle, 2. der Resorptionsgrad aus der Körperhöhle, einerseits des Wassers, andererseits des emulgierten Fettes (Ausspitz, Quincke (1875), Minkowski, Witte, Pagenstecher, H. Strauß (1902) u. a.*)

*) Ausspitz bewies an Tieren die Möglichkeit einer Resorption aufgeschwemmter Teilchen aus der Bauchhöhle.

Quincke setzte in seinem Falle des traumatischen Chylothorax die Resorption einiger Bestandteile des Chylus durch Blutgefäße voraus, während Minkowski eine Verdichtung des in die Bauchhöhle transsudierten Chylus annimmt. Nach

Jedoch kann der Einfluß dieser Momente nicht immer und nur mit Mühe konstatiert werden.

Also theoretisch nehmen wir an, daß bei chylösen Ergüssen das Experiment von Straus positiv ausfallen könne, was bereits mehrere Male der Fall war, und besonders überzeugend sind die Fälle von Straus, Minkowski, Senator und Storoschewa; die andern Fälle von Parmentier-Depoix, Lacapère-Jousset und H. Strauß scheinen zweifelhaft zu sein. Das negative Resultat des Experiments von Straus kann man sich theoretisch auch bei chylösen Ergüssen vorstellen, also es besitzt, unserer Meinung nach, keine differentialdiagnostische Bedeutung.

In der Literatur finden wir das negative Resultat nur in 2 Fällen: bei Erb-Simon und bei Tiling. In den übrigen Fällen der chylösen Ergüsse wurde das Experiment von Straus, soviel wir wissen, nicht angestellt.

In seinem Falle des chylösen Ascites mit enormen Veränderungen im Chylus- und Lymphsystem im Typus der Lymphangieektasie (bei der Obduktion) konnte Simon sowohl beim Verabreichen dem Kranken von je 100 g Olivenöl im Laufe von 8 Tagen, als auch bei gänzlichem Ausschluß des Fettes aus der Nahrung keine wesentlichen Veränderungen der Eigenschaften des Fettes im chylösen Ergusse konstatieren, selbst nicht in der Schmelztemperatur (Simon, S. 227). Trotzdem halten Erb-Simon ihren Fall für einen chylösen. Tiling verabreichte seinem Patienten viele Tage lang mit Sudan gefärbtes Mandelöl und hoffte dasselbe in der ascitischen Flüssigkeit wiederzufinden, jedoch „fiel das Ergebnis negativ aus“ (S. 432). Jedoch gibt der Autor den Prozentsatz des Fettes (3,46 Proz.) nur in der Flüssigkeit der 1. Punktion an, vor dem Experiment von S., während den Fettgehalt der zweiten Punktion er gar nicht angibt, und über das negative Resultat des Experiments von S. infolge des Fehlens von Sudan urteilt.

Nun wollen wir sehen, wie die Bedeutung des Experiments von Straus in Fällen chyliformer und pseudochylöser Ergüsse der Theorie und der Kasuistik gemäß bewertet werden könne.

Hinsichtlich der chyliformen Ergüsse könnte man sich theoretisch der Meinung Senators anschließen, daß das Nahrungsfett kaum die Quantität und die Qualität des Fettes zu beeinflussen vermag, das in einer Körperhöhle infolge der fettigen Entartung exsudierter Produkte (Endothel, Leukocyten, Fibrin u. a.) sich bildet. Die Tatsache ist aber, daß leider außer Rotmann keiner von den Autoren, die chyliforme Fälle beobachteten, das Experiment von Straus angestellt hat; folglich auf Grund des Mißlingens des Experiments von Straus hat niemand den chyliformen Charakter der Flüssigkeit diagnostiziert. Also diejenigen von den erwähnten Autoren, die behaupteten, daß das negative Resultat des Experiments von Straus gegen den chylösen und für den chyliformen Charakter der

---

Kamienski und Witte können nur Wasser, Zucker und Salze, aber nicht Fette resorbiert werden. (Kamienski beruft sich auf Wegner, dessen Untersuchungen zeigten, daß 12 ccm Milch erst nach 4 Tagen aus der Bauchhöhle eines Kaninchens resorbiert werden.)

H. Strauß, der das Verschwinden des opaken Aussehens in seinem Falle beobachtete, setzt eine Resorption des Fettes aus der Körperhöhle voraus. Eine gleiche Voraussetzung macht Pagenstecher (S. 110).

Flüssigkeit zeuge, gründeten ihre Meinung nicht auf klinische Beobachtungen, sondern auf theoretische Erwägungen. Doch auch Rotmann stellte den chyliformen Charakter des Ergusses in seinem 3. Falle fest, jedoch nicht auf Grund des Experiments von Straus, sondern vorwiegend auf Grund der Befunde der Mikroskopie.

Der Autor stellte das Experiment von S. an (7 Tage zu 50 g Olivenöl pro die), um die Überzeugung zu gewinnen, daß Chylus nicht vorhanden ist, was ihm auch gelang, denn „die mittels Probepunktion von derselben Stelle der Pleura entnommene Flüssigkeit zeigte indessen keine auffällige Veränderung des Fettgehaltes" (Rotmann, S. 425).

Wie es sich herausstellt, hat aber Rotmann in keiner von den Flüssigkeiten dieses Falles eine quantitative Bestimmung des Ätherextraktes vorgenommen und gab seine Meinung zugunsten des negativen Resultats des Experiments von Straus ab, ergo zugunsten der nichtchylösen Herkunft der Flüssigkeit, allein infolge des Vergleichs des Aussehens der Flüssigkeit vor und nach der Verabreichung des Olivenöls.

Wie wir sehen, ist dieser in der Literatur einzige Fall, wo der chyliforme Charakter der Flüssigkeit auf Grund des negativen Resultats des Experiments von Straus bewiesen (richtiger, der chylöse Charakter ausgeschlossen) werden konnte, durch kein Beweismittel gekräftigt.

Was die pseudochylösen Flüssigkeiten anbetrifft, so haben wir in der entsprechenden Literatur keine theoretischen Erwägungen über die Bedeutung des Experiments von Straus für ihre Diagnostik gefunden; tatsächlich aber, wie wir wissen, hat keiner von den Autoren, die pseudochylöse Ergüsse beschrieben haben, dieses Experiment angestellt.

Übrigens, unter den veröffentlichten Fällen eines positiven Resultats des Experiments von S. finden wir mehrere, die vom Standpunkte der herrschenden Theorie aus, als pseudochylöse anerkannt werden können. Das sind die Fälle von Depoix, Jousset-Lacapère, Bernert, vielleicht auch Ceconi (1898)*).

Es ist bedauernswert, daß das Experiment von Straus so selten angestellt worden ist, denn es könnte die in der Literatur herrschende Ansicht über die „nichtfettige" pseudochylöse Opalescenz bedeutend beeinflussen. Wenn den Autoren, die pseudochylöse Ergüsse beschrieben haben, gelingen würde, durch Verabreichung einer fettreichen Nahrung ihren Patinten den Fettgehalt und die Stärke der Opalescenz der Ergüsse zu vergrößern, so würde man entweder die diagnostische Bedeutung des Experiments von Straus für chylöse Ergüsse in Abrede stellen oder das Vorhandensein der pseudochylösen überhaupt oder wenigstens der „rein" pseudochylösen bezweifeln müssen; zu diesem Schlusse war auch Jousset gekommen, obgleich auf anderem Wege (s. S. 269).

Alles zusammenfassend, könnten wir folgende Thesen aufstellen:

1. In der Frage der diagnostischen Bedeutung des Experiments von Straus herrscht in der Literatur eine erhebliche Meinungsverschiedenheit.
2. Das Experiment von Straus ergab ein positives Resultat in mehreren Fällen der chylösen und der sog. pseudochylösen Er-

---

*) Näheres darüber siehe unsere Dissertation, S. 225.

güsse, mit andern Worten: vom Standpunkt der herrschenden Ansichten über die verschiedenen Kategorien der milchartigen Ergüsse aus kann sogar das positive Resultat des Experiments von Straus zur Differenzierung der chylösen Ergüsse von den pseudochylösen nicht dienen.

3. Es ist bis jetzt nicht nachgewiesen, daß das negative Resultat des Experiments von Straus für sog. chyliforme Ergüsse charakteristisch ist. Die vorhandene Beobachtung Rotmanns (3. Fall) ist nicht überzeugend.
4. Also sowohl das theoretische Studium der Frage, als auch der veröffentlichten Beobachtungen erlauben es nicht, im Experiment von Straus die Rechtfertigung der herrschenden Klassifikation der milchartigen Ergüsse zu sehen.

Ad 2. Zu physiologischen Merkmalen, die angeblich zur Differenzierung verschiedener Arten von milchigen Ergüssen dienen, wird auch die verschiedene „Schnelligkeit der Ansammlung" nach der Entleerung gerechnet.

Interessant, daß bereits Vernage (1700) seine Verwunderung über die Schnelligkeit einer neuen Ansammlung der milchigen Flüssigkeit äußert: in seinem Falle „war die Quantität der Flüssigkeit ebenso erstaunend, wie auch ihre Natur"*). Von Interesse ist, daß der Autor eben auf Grund der Schnelligkeit der Ansammlung (und des Aussehens) der Flüssigkeit „ausgetretenen Chylus" („du chile extravasé") und die Zerreißung eines Chylusgefäßes beim Aufheben einer bedeutenden Last voraussetzte; da Patientin keine starke Abmagerung zeigte, wurde hier „ein gewöhnlicher Ascites mit Zusatz von Chylus" vermutet.

Späterhin erwähnten „die Schnelligkeit der Ansammlung" als charakteristisches Merkmal chylöser Ergüsse: Straus, Sawadski, Chelchowski, Vali, Leidhecker, Bargebuhr (1893), Senator (1895), Sarrazin, Möhle, Erb-Simon, Bayer, Poupy, Hödlmoser, Witte, Stradomski, Cipollina, Koslowski, Boston, Lestschinsky, Storoschewa, Witlin, Wallis und Schölberg u. a.

Z. B. nach Wallis und Schölberg haben „die chylösen Ergüsse die Tendenz, sich sehr schnell anzusammeln, weshalb bei jeder Punktion große Quantitäten entleert werden" (S. 183).

In der Literatur haben wir keine genügende Erklärung für die so schnelle Ansammlung chylöser Ergüsse gefunden. Einige Autoren, z. B. Sarrazin, berufen sich nur auf die Tatsachen. Nach anderen, z. B. nach Senator, liegt der Grund in der Stauung im System der Pfortader oder der Chylus- oder Lymphbahnen, während bei Entzündungsprozessen des Peritoneums (bei adipösen Ergüssen) eine längere Zeit zur Wiederansammlung der Flüssigkeit notwendig ist. Noch andere (Sawadski, Vali u. a.) motivieren die Schnelligkeit der Ansammlung durch die Zer-

*) „On vit, que la quantité de cette liqueur était aussi étonnante que sa nature" (Vernage, S. 11 und 12).

reißung der Chyliferen und überhaupt durch Entstehung einer Verbindung zwischen dem Chylussystem und irgendeiner Körperhöhle, mit andern Worten, wiederholen die Erwägungen von Vernage.

Einwendungen gegen die Schnelligkeit der Ansammlung der Flüssigkeit bei chylösen Ergüssen fanden wir nur bei Ceconi (1898), Kümmel, Pagenstecher und Engel. Dabei beruft sich Kümmel auf seinen eigenen Fall des Chylothorax mit langsamer Ansammlung der Flüssigkeit; Ceconi weist darauf hin, daß die Schnelligkeit der Ansammlung überhaupt den Ergüssen in weit vorgeschrittenen Fällen, z. B. bei atrophischen Lebercirrhosen eigen ist; Engel gibt gar keine Erklärung, während Pagenstecher sich darauf beruft, daß chylöse Ergüsse als Resultat einerseits des trans- und exsudativen Prozesses in der Körperhöhle und andererseits der Intensität der Resorption erscheinen, während sie von nichtchylösen Ergüssen nur durch Zusatz von Chylus in Mengen, die sich der Kontrolle entziehen, unterscheiden.

Zwecks Prüfung der entgegengesetzten Ansichten haben wir die relative Schnelligkeit der Ansammlung verschiedener Arten von milchigen Ergüssen (in veröffentlichten Fällen) studiert und haben folgenden Eindruck*) erhalten, daß 1. verschiedene Arten der milchigen Ergüsse in Hinsicht auf die Schnelligkeit der Wiederansammlung nach Entleerungen keine wesentlichen Unterschiede aufweisen, und 2., daß einen eigenartigen klinischen Verlauf und auch eine besondere Schnelligkeit der Ansammlung einerseits traumatische Chylothoraxe und andererseits typische Fälle adipöser Ergüsse, ähnlich dem von Quincke im Jahre 1875 beschriebenen und unserem 2. Falle, aufweisen.

Theoretisch gesagt, wenn man die Vorstellung vom Vorhandensein der Öffnungen in Chyliferen bei jeder Art chylöser Ergüsse los wird, die Vorstellung, die selbst durch Tatsachen nicht gerechtfertigt und a priori unwahrscheinlich ist, so fragt es sich, weshalb hätte der Zusatz an Chylus einen Einfluß auf den verschiedenartigen klinischen Verlauf der Höhlenergüsse haben können, in Zusammenhang mit der verschiedenen Ätiologie, pathologisch-anatomische Veränderungen, Resorptionsverhältnisse usw., so daß allen chylösen Ergüssen eine besondere Schnelligkeit der Ansammlung eigen wäre? Dies hätte nur in dem Falle stattfinden können, wenn der Chylus, sobald er aus irgendwelcher Ursache imstande war, in die Körperhöhle einzudringen, dahin in großen Mengen gelangt wäre, was aber theoretisch unglaublich und jedenfalls unbewiesen ist.

Also hinsichtlich der Schnelligkeit der Ansammlung ist es weder vom theoretischen, noch auch vom klinischen

*) Es war hier unmöglich, die Zahlengrößen zu vergleichen und eine Durchschnittszahl zu finden, wie wir beim Studieren der chemischen Natur der Ergüsse getan haben. Wir hätten dann die Entleerungen der Pleuralhöhlen mit Entleerungen der Bauchhöhlen bei Kranken verschiedenen Alters, Geschlechts usw. vergleichen müssen. Jedoch Quincke, Bargebuhr, Sarrazin u. a. maßen „die Schnelligkeit der Ansammlung“, indem sie die Quantität der entleerten Flüssigkeit durch die Anzahl Tage teilten, die zwischen zwei nacheinander folgenden Punktionen verflossen waren, wogegen aber Pagenstecher mit Recht Einwendungen erhob.

Standpunkt aus möglich, die verschiedenen Arten der milchigen Ergüsse zu differenzieren. Das Studium der in der Literatur aufgeführten Fälle gibt auch nicht genügend Veranlassung dazu.

Wir sind mit der Übersicht der Eigenschaften verschiedener Arten der milchigen Ergüsse zu Ende und müssen zum Schluß sagen, daß unter den **physikalischen, mikroskopischen, chemischen und physiologischen Eigenschaften der chylösen, chyliformen und pseudochylösen Flüssigkeiten es nicht gelang, eine zu finden, die einen wesentlichen Unterschied zwischen ihnen feststellte und die herrschende Klassifikation rechtfertigte.**

Schon seit lange, seit dem Erscheinen der Abhandlungen von Leidhecker, Bargebuhr und Senator, hoben viele Autoren die Schwierigkeit einer genauen Diagnostik der Art des milchigen Ergusses nach den Eigenschaften der Flüssigkeit hervor; einige Autoren (Rotmann, Koslowski) hielten eine genaue Diagnostik ohne Autopsie für unmöglich, während andere (Wilson, Ketly) behaupteten, daß manchmal selbst die pathologische Anatomie keine Antwort auf diese Frage gebe. Und dennoch, wie wir wissen, hat bis jetzt noch keiner, außer Prof. L. Popow, am Vorhandensein verschiedener Formen milchartiger Ergüsse gezweifelt.

Wir haben also das Recht, zu erwarten, daß das Studium der uns interessierenden Frage seitens der pathologischen Anatomie und der Pathogenese uns veranlassen wird, einen Grundunterschied in der Entstehung der milchigen Ergüsse anzuerkennen, d. h. die herrschende Klassifikation rechtfertigen wird.

Wir wollen sehen, wie es tatsächlich zugeht.

E. Zur Frage von der Pathogenese.

a) Von der Pathogenese der chylösen Trübung.

Die chylösen und chyliformen Ergüsse wurden seit der Arbeit von Quincke vom pathologisch-anatomischen Standpunkt und vom Standpunkt der Pathogenese ebenso eingehend studiert, wie hinsichtlich ihrer Beschaffenheit. Nicht nur in den großen, zusammenfassenden Arbeiten von Leidhecker, Bargebuhr, Senator, Rotmann, Jousset, Pagenstecher u. a. m., sondern auch in den Arbeiten, die einzelne Fälle (nicht selten waren es nicht einmal Sektionsfälle) behandelten, wird in der Regel die Frage von der Pathogenese und von der pathologisch-anatomischen Differentialdiagnose chylöser und chyliformer Ergüsse angeschnitten. Und in dieser Frage herrscht in der Literatur eine bedeutende Meinungsverschiedenheit.

So behaupten Wallis und Schölberg, die Verfasser der letzten großen Abhandlung über milchartige Ergüsse, daß „es keine für milchige Ascitiden bezeichnende pathologisch-anatomische Veränderungen gibt“ (S. 187). Hingegen macht Ketly, auch in einer neueren Arbeit (1907), den Vorschlag, nur in solchen Fällen von chy-

lösen Ergüssen zu sprechen, in denen Verletzungen oder Geschwüre im chylösen System vorgefunden wurden.

Nach Witlin (1909) „lassen sich Fälle von Chylothorax und Ascites chylosus gleichfalls auf keine andere Weise erklären (als durch Verletzungen)“.

Zwischen den angeführten extremen Auffassungen gibt es noch eine ganze Reihe von Übergängen: die einen Verfasser verlangten für die Diagnostizierung der chylösen Herkunft von Ergüssen das Vorhandensein von Stagnationserscheinungen oder einer Pressung in den chylösen Hauptgefäßen; die anderen begnügten sich mit der Feststellung irgendwelcher makroskopischer Veränderungen im chylösen System; endlich dritte verließen mehr oder weniger entschieden die anatomische Grundlage und diagnostizierten den chylösen Charakter des Ergusses auf Grund von mikroskopischen Veränderungen der Chyliferen, die bald festgestellt, bald nur vorausgesetzt wurden.

Bei einer so mannigfaltigen Bewertung von anatomischen Angaben konnte die Benutzung derselben zur Aufklärung der Pathogenese der milchigen Trübung nur die Frage komplizieren, nicht aber zu ihrer Klärung dienen, was — wie unten ausgeführt — in der Tat eingetreten ist.

Die Klärung der Frage von der Pathogenese der milchigen Trübung wurde noch dadurch erschwert, daß die Mehrzahl der Autoren es nicht für nötig hielt, für die Diagnose von chyliformen Ergüssen bei der Sektion ein anatomisches Substrat im Zustande der fettigen Degeneration zu entdecken. Die Verfasser begnügten sich hierbei in der Regel mit der Feststellung des intakten und unveränderten Zustandes des chylösen Lymphsystems, d. h. sie diagnostizierten den chyliformen resp. adipösen Charakter mittels Ausschließung der anatomischen Grundlage für den chylösen Charakter der Flüssigkeit (Bargebuhr, Senator [1895], von den neuesten Shaw u. a. m.).

Man muß ohne weiteres anerkennen, daß eine derartige Fragestellung, deren Notwendigkeit bisher von keiner Seite begründet wurde, die Bedeutung der pathologisch-anatomischen Untersuchung stark herabsetzt. In der Tat, wenn die bei der Sektion festgestellte anatomische Intaktheit der chylösen Gefäße die chyliforme Herkunft des Ergusses beweist, so kann auch die entgegengesetzte Behauptung mit gleichem Recht aufgestellt werden, daß nämlich das mittels Sektion bewiesene Fehlen einer fettigen Degeneration der Organe von der chylösen Herkunft der milchigen Flüssigkeit Zeugnis ablegt. Indes haben wir in der Literatur keinen einzigen chylösen Fall, der auf diesem Wege diagnostiziert wäre, vorgefunden; im Gegenteil werden wir unten eine Reihe von Sektionsfällen anführen, in denen der chyliforme Charakter der Flüssigkeit infolge „des Fehlens von Veränderungen im chylösen System“ diagnostiziert wurde.

Was die pseudochylösen Ergüsse betrifft, so liegt hier die Sache ganz anders: sogar in großen Zusammenstellungen, wie von Jousset, Bernert, Pewsner, Poljakoff, Wallis und Schölberg u. a. m., lenkten die Verfasser ihr Augenmerk vorwiegend auf den Chemismus

der Ergüsse, indem sie die Natur der die Opalescenz hervorrufenden Substanz zu erforschen versuchten; beschränkten sich aber in bezug auf deren Pathogenese lediglich auf Hypothesen und gaben fast keine Acht auf die pathologisch-anatomischen Verhältnisse. Deshalb werden wir hier vorwiegend auf die zwei ersten Arten von Ergüssen eingehen müssen. Wollen wir also betrachten, welche pathologisch-anatomischen Veränderungen in der Literatur als für chylöse und andererseits für chyliforme Ergüsse charakteristisch gehalten werden. Der Bequemlichkeit halber werden wir mit den ersteren beginnen.

Indem wir vom Falle von Vernage sprachen, der im Jahre 1700 beschrieben war, wiesen wir bereits darauf hin, daß nach den naiven Vorstellungen der alten Verfasser die Bildung von chylösen Ergüssen nur unter einer absoluten Bedingung möglich sei, nämlich „der Ruptur eines von den Milchgefäßen" (Vernage, S. 11 bis 12), was im Falle Vernage in der Tat festgestellt wurde.

Chomel weist im Jahre 1728 darauf hin, daß Lymphgefäße „infolge ihrer Dünne leicht zerreißen und infolge ihrer Menge viel Flüssigkeit geben". Littré (1710) spricht sich in demselben Sinne aus.

Bedeutung der Rupturen. Übrigens wurde die Frage von der Ruptur der Chylifere, als der Ursache von milchigen Ergüssen, zum Gegenstand der wissenschaftlichen Erörterung nur nach der Beschreibung durch Quincke eines Falles von traumatischem Chylothorax infolge der Ruptur des D. thoracicus und nach den Experimenten von Schmidt-Mühlheim, Bögehold u. a. mit der Ligatur und künstlichen Zerreißung des D. thoracicus bei Tieren. Auf den Experimenten werden wir etwas später stehen bleiben, hier wollen wir nur betrachten, wie die Frage von Rupturen D. thoracici oder von Chyliferen in der Pathologie des Menschen behandelt wird.

U. W. hat keiner von den Verfassern die Möglichkeit verneint, daß sich solche Rupturen bilden können und in der Pathogenese der milchartigen Ergüsse einen entscheidenden Einfluß ausüben.

Unter den in der Literatur beschriebenen Fällen chylöser Ergüsse nichttraumatischer Herkunft ist das Bestehen von bei Lebzeiten entstandenen Rupturen der Chyliferen u. W. nur in den Fällen Whitla (1885) und Straus (1886) einstimmig anerkannt worden. Wenigstens werden bei der Erörterung der Frage von der pathogenetischen Bedeutung der Rupturen nur diese Fälle zitiert.

Nach Quincke wurde eine ganze Reihe von Fällen von traumatischem Chylothorax beschrieben (v. Thaden, Kirchner, Krabell, Helferich, Henssen, Hahn, Handmann, Dietze, Lindström, Hammelsfahr, Ocken, Dömmering, Buschtala u. a. m.); in einigen dieser Fälle (von Hahn, Lindström u. a.) ist die Rupturstelle genau angegeben. Ähnliche Fälle wurden außer dem von Quincke*) selbst beschriebenen Fall von niemand bestritten und sind jedenfalls nicht widerlegt worden.

*) Debove und seine Schüler wiesen darauf hin, daß es Quincke nicht gelungen ist, bei der Sektion die Rupturstelle des D. thoracicus zu entdecken, weshalb sie seine Existenz bezweifelten.

Wir dürfen somit die Behauptung als einstimmig anerkannt halten, daß in ausschließlichen Fällen in den Körperhöhlen chylöse Ansammlungen entstanden, und zwar infolge eines unmittelbaren Austretens von Chylus durch die Rupturen des D. thoracicus, resp. der Chyliferen, entstanden auf traumatischem oder nichttraumatischem Wege.

In bezug aber auf diejenigen Fälle, besonders nichttraumatischer Herkunft, in denen das Vorhandensein von Rupturen nicht bewiesen werden konnte — und solche Fälle bilden die Mehrzahl —, gehen die Meinungen der Autoren stark auseinander. Ein großer Teil der französischen Autoren, darunter auch von den neuesten (Nattan-Larrier, Jousset, Souques, Mauclaire u. a.), sowie eine Reihe deutscher und russischer Verfasser (Ketly, Witlin u. a.) verneinten hier mehr oder weniger entschieden die Möglichkeit einer chylösen Herkunft der Ergüsse.

Andere, vorwiegend deutsche Autoren (Recklinghausen, Weber, Witte u. a.) verfielen in das entgegengesetzte Extrem: nachdem sie mittels chemischer und mikroskopischer Erforschung der Flüssigkeit ihre chylöse Herkunft für „bewiesen" erklärt hatten, selbst wenn sie bei der Sektion keine Rupturen von Chyliferen vorfanden, setzten sie die Existenz von solchen voraus, die nur vom Pathologen und Anatomen unbemerkt geblieben wären, und in den Fällen, wo keine Sektion vorhanden war, sprachen sie sich mit Überzeugung für das Bestehen von Rupturen aus.

Einige Verfasser (Witte, Bachmann, Weber u. a.) erklärten sogar mit der Bildung und dem nachfolgenden Schließen von Rupturen die Besonderheiten des klinischen Verlaufes von chylösen Ergüssen, wie z. B. die Schwankungen in dem Grad ihres milchigen Aussehens bei verschiedenen Punktionen, das gänzliche Verschwinden desselben, das langsamer vor sich gehende Ansammeln der Flüssigkeit sowie die Heilung usw.

Kamienski, Prof. L. Popow, Pagenstecher u. a. haben sich mit Bestimmtheit, wenn auch aus verschiedenen Gründen gegen die Annahme von Rupturen in denjenigen Fällen ausgesprochen, in denen solche nicht genau bewiesen werden konnten.

Bedeutung der anderen anatomischen Veränderungen der Chyliferen. Wollen wir zu den anderen pathologisch-anatomischen Veränderungen des chylösen Lymphsystems übergehen, die nicht von Rupturen begleitet sind, jedoch überhaupt in makro- und mikroskopischen Veränderungen desselben ihren Ausdruck finden.

Die pathogenetische Bedeutung solcher Veränderungen, die viel öfter vorkommen als Rupturen, wird in der Literatur noch verschiedenartiger bewertet.

Es wäre zu umständlich und von unserem Standpunkt sogar ganz nutzlos, die pathologisch-anatomischen Angaben eines jeden in der Literatur beschriebenen Falles einer ausführlichen Erörterung zu unterziehen. Diese große Arbeit ist von Pagenstecher ausgeführt worden, da er sich für die Aufklärung des Mechanismus des Durchdringens von Chylus in die Bauchhöhle interessierte. Die uns am meisten interessierende Frage besteht darin, inwiefern die herrschende Auffassung betr. die Patho-

genese milchartiger Ergüsse, somit auch die Klassifikation derselben in chylöse, chyliforme und pseudochylöse von den pathologisch-anatomischen Befunden bestätigt wird. Deshalb müssen wir die Frage lösen, welche Veränderungen des chylösen Systems, außer Rupturen, für das Austreten von Chylus notwendig und zureichend sind, und umgekehrt, bei welchem Zustand dieses System dieses Austreten ausgeschlossen werden kann*).

Bedeutung der Stauung. Die pathologisch-anatomische Untersuchung des Lymphsystems bezweckte in der Regel die Entdeckung eines mechanischen Hindernisses in dem Gang des Chylus, d. h. seine Stauung mit einer nachfolgenden Transsudation des Chylus durch die Wandungen der Chyliferen. Zu diesem Zwecke suchte man meistenteils und fand auch nicht selten Hindernisse, und zwar bald an der Mündung des D. thoracicus in das venöse System, bald irgendwo in seinem Laufe bis Cysterna chyli (Fälle von Oppolzer, Rabinovicz 3. Fall, Savadski 2. Fall, Leidhecker 1. Fall, Weiß, Turney-Shattock, Hectoen, Eisenschlitz, Senator (1895), Schramm, Möhle, Hirtz und Luys, Winkler, H. Strauß (1902), Souques, Menetrier und Gaucler, Corney und Mac Kibben, Clarkson, Bachmann, Lestschinsky, Sommer, Storoscheva u. a. m.).

In Fällen, wo dieses Hindernis festgestellt wurde, konnte man auch des öfteren eine (makroskopische) Erweiterung der Chyliferen des Darmes oder des Mesenteriums mit deren Überfüllung, der Verdünnung der Wandungen usw. konstatieren, was die Autoren in der Regel für eine Folge der allgemeinen Chylusstauung, d. h. auch für einen Beweis dieser Stauung ansahen (Oppolzer, Leidhecker, Renvers, Whitla u. a.). Hingegen wurde in einer Reihe von Fällen (Strauß) eine diffuse Erweiterung und Überfüllung des ganzen chylösen Systems oder nur der großen Gefäße festgestellt, ohne daß dabei mechanische Hindernisse für den Chylusstrom entdeckt werden könnten und daß man also von „Stauungserscheinungen“ sprechen könnte.

Zuweilen sprachen die Verfasser von einer Stauung nicht im ganzen chylösen System, sondern nur in dessen peripherischem Abschnitte, und zwar in den Fällen, wo Hindernisse und Erweiterungen D. thoracici nicht entdeckt werden konnten, während die Chyliferen des Darmes und des Mesenteriums in Form von weißen Streifen erweitert und überfüllt waren: in diesen Fällen (Chomel, Quincke 2. Fall, Pirkner, Croom, Leslie, Pagenstecher u. a.) setzte man das Hindernis für die Bewegung des Chylus im Mesenterium voraus, das sich in der Tat des öfteren als narbig-geschrumpft, von Neubildungen durchwachsen, von Geschwülsten zusammengepreßt u. dgl. m. erwies. In ausschließlichen Fällen endlich sprachen die Autoren auf Grund analoger Befunde über eine Stauung nicht in dem ganzen peripherischen Teil des chylösen Systems, sondern nur in einzelnen Abschnitten desselben (Smidt, 1881), denn bei der Sektion

*) Um die Ausführungen nicht zu sehr in die Länge zu ziehen, wollen wir hier gleichzeitig von makro- und mikroskopischen Veränderungen sprechen.

erschienen die Chyliferen in der Form von erweiterten weißen Strängen nur in einigen Abschnitten des Darmes.

Somit hat die pathologisch-anatomische Untersuchung es ermöglicht, in einer Reihe von Fällen über die erschwerte Bewegung des Chylus auf dem ganzen Verlaufe des chylösen Systems zu sprechen, in anderen Fällen nur in einem gewissen Abschnitt dieses Systems.

Indem wir die Einzelheiten darüber, wann, in welchem Grade und mit welchem Grunde die Verfasser eine Stauung und die Transsudation des Chylus angenommen haben, beiseite lassen, wollen wir auf die Bedeutung der Chylusstauung für die Pathogenese milchartiger Ergüsse eingehen, da gerade zu dieser Frage die Literatur die größten Widersprüche aufweist, zu deren Beseitigung sogar eine Reihe von Versuchen an Tieren angestellt worden ist.

Ein großer Teil von Autoren, besonders der deutschen, ohne darauf zu bestehen, daß die Chylusstauung in allen Fällen auf anatomischem Wege bewiesen werden konnte, setzten dennoch diesen mechanischen Vorgang in der großen Mehrzahl der Fälle voraus, in denen die Stauung, wie sie annahmen, festgestellt war. Nach Quincke haben sich Straus, Terrillon, Leidhecker, Bargebuhr, Senator, von den neueren Autoren Widal und Merklin, Leslie u. a. in diesem Sinne ausgesprochen.

Im Gegenteil neigt sich die französische Schule bis zur letzten Zeit, wie z. B. Jousset mit seinen Adepten, sowie eine Reihe von deutschen und russischen Verfassern, wie Kamienski, in der letzten Zeit Ketly, Witlin u. a. der Meinung zu, daß die Chylusstauung vollständig verneint werden muß, jedenfalls aber nicht als die Ursache des Austretens von Chylus angesehen werden kann. Davon ausgehend, verneinen die französischen Autoren den chylösen Charakter der Mehrzahl der Fälle milchiger Ergüsse und nehmen deren chyliforme Herkunft an.

Wollen wir die Argumente für und gegen jede der bedachten Richtungen prüfen.

Es sei hier bemerkt, daß die erstere Auffassung nicht eingehend genug begründet wurde. Die Verfasser beschränkten sich hier nur auf Hinweise auf vereinzelte Fälle, in denen der mechanische Vorgang der Stauung angeblich bei der Sektion entdeckt wurde, sowie auf Behauptungen, daß in den Fällen, in denen das nicht getan werden konnte, Chylus dennoch infolge von „Stauung und Transsudation“ zum Vorschein treten mußte, da ja der chylöse Charakter der Flüssigkeit aus deren mikroskopischer und chemischer Untersuchung, der Schnelligkeit deren Ansammlung usw. zu ersehen ist. Eine derartige Argumentation erscheint uns nicht überzeugend genug, besonders in Anbetracht der von uns festgestellten Unhaltbarkeit der letzten Gründe.

Bewertung der mechanischen Momente. Gegen diese mechanische Theorie der Herkunft der Mehrzahl chylöser Ergüsse wurde eine Reihe von Erwiderungen gemacht, und zwar

1. daß die Ligatur des D. thoracicus bei Tierversuchen negative Resultate ergeben hat;

2. daß die Ligatur desselben Gefäßes bei zufälligen Verletzungen während Halsoperationen ebenso ausgefallen ist, und
3. daß in einigen Fällen der vollständigen Obturation des D. thoracicus, die zufällig bei der Sektion festgestellt wurde, es nicht gelungen ist, Ergüsse überhaupt und chylöse im besonderen zu entdecken, wobei zuweilen sogar eine bemerkbare Erweiterung des chylösen Systems nicht konstatiert werden konnte.

Ad 1. Wir haben nicht die Möglichkeit, auf diese Versuche ausführlich einzugehen und halten es auch nicht für notwendig, da diese Frage in den Arbeiten von Schmidt-Mühlheim, Bögehold, Kamienski, Jousset, Witlin u. a. genügend erforscht ist. Tierversuche haben Colin, Röhrig, Astley Cooper, Flandrin, Dupuytren, Magendie, Spinola, Schmidt-Mühlheim, Bögehold, Jousset u. a. angestellt. Die Autoren wandten hierbei verschiedene technische Verfahren an: verbanden bald nur einen D. thoracicus, bald beide ducti, zuweilen auch alle Halsvenen (Schmidt-Mühlheim, Bögehold, Jousset), töteten sodann nach einer größeren oder kleineren Zeit die Tiere und besichtigten die chylösen Gefäße. In der Mehrzahl der Fälle ertrugen die Tiere sehr gut die Operation und verloren wenig an Gewicht, gingen aber zuweilen zugrunde, wobei verschiedene Verfasser dieser Erscheinung eine verschiedene Erklärung gaben. Sehr oft konnte eine Erweiterung der chylösen Gefäße konstatiert werden, jedoch war das nicht immer der Fall (Quincke 1876, Jousset); noch seltener konnte das Heraustreten von Chylus in die den D. thoracicus umgebenden Gewebe und in die Körperhöhlen konstatiert werden (Fälle von Cooper und Schmidt-Mühlheim). Die letzteren Tatsachen wurden in der Literatur auf eine verschiedene Weise ausgelegt, worauf wir hier nicht eingehen können. Kamienski will z. B. hier nicht den Einfluß von mechanischen Ursachen anerkennen und setzt einen Entzündungsprozeß voraus.

Die Schlußfolgerung, zu der, wie es scheint, alle neuesten Autoren kommen, läßt sich wie folgt formulieren: die künstliche Verschließung des D. thoracicus ruft zuweilen einen erschwerten Abfluß des Chylus, d. h. seine Stauung hervor; in der Mehrzahl der Fälle führte diese Operation nicht zu einem vollständigen Aufhalten des Chylusstromes; die einzelnen Fälle, in denen die Ligatur D. thoracici angeblich von dem Erguß von Chylus in die Körperhöhlen begleitet war, lassen eine verschiedene Interpretation zu.

Ad 2. Verschiedene Autoren (Lesniowsky, Munter, Wendel, Töhle, Gobiet u. a.) haben eine vollständige Ligatur D. thoracici, der bei Halsoperationen zufällig beschädigt wurde, mit günstigem Erfolge ausgeführt. (Der letzte von den genannten Verfassern hat in der Literatur 37 solcher Fälle gesammelt.) In den meisten Fällen konnte der Einfluß der Ligatur D. thoracici auf den anatomischen Zustand des chylösen Systems nicht festgestellt werden, da nur diejenigen Fälle zu einer Sektion führten, in denen die Ligatur aus irgendwelchen Gründen mißlungen

war. Uns ist kein solcher Fall bekannt, in dem nach einer günstigen Ligatur eine Erweiterung des chylösen Systems konstatiert werden könnte.

Die Resultate dieser Operationen erlauben nur die Schlußfolgerung, daß im Gegensatz zur Meinung einiger Autoren (Thöle, Smith) eine vollständige Ligatur der Mündung (oder wenigstens einer der Hauptmündungen) D. thoracici in der Halsgegend bei Menschen anscheinend nicht zu wesentlichen Störungen im Chylusstrome führt, d. h. kaum grobe anatomische und funktionelle Störungen des chylösen Systems zur Folge haben dürfte.

Ad 3. Debove und seine Schüler, Quincke (1876), Jousset u. a. weisen darauf hin, daß in einer Reihe von Fällen bei der Sektion eine vollständige Obturation D. thoracici auf einer beschränkten oder größeren Strecke (bald durch Krebs- oder Tuberkelmassen, bald durch ein Aneurisma der Brustaorta) entdeckt wurde, indem sich dabei nicht nur keine milchige Ergüsse, sondern auch keine Injektion der Chyliferen gebildet hätten. Hierauf beruft man sich in der Regel auf Fälle von Aneurismen, die von Turner, Laennec, Bennet beobachtet wurden, auf den Krebsfall von Virchow, den Fall von Drüsentuberkulose von Otto usw.; Jousset spricht sogar ohne weiteres von der „großen Anzahl“ solcher Fälle. Die meisten Autoren zitieren Potain, demzufolge sogar ein vollständiges Stillhalten des Stromes im D. thoracicus von keiner Erweiterung der Lymphgefäße begleitet ist.

Den einzigen Schluß, der sich hieraus ergibt, könnten wir wie folgt formulieren: die unter pathologischen Bedingungen sich allmählich bildenden Hindernisse für den Chylusstrom in seinem Hauptkollektor werden anscheinend noch leichter kompensiert als ein plötzliches Stillhalten des Stromes.

Indem wir die Schlußfolgerungen aus diesen drei Reihen von Versuchen und Beobachtungen zusammenfassen, können wir sagen, daß das Entstehen von sogar ganz unüberwindlichen Hindernissen im D. thoracicus nur in einem Teile der Fälle von Erscheinungen der Chylusstauung begleitet war. Daraus folgt aber nicht, daß die Chylusstauung nicht durch mechanische Ursachen hervorgerufen werden kann, daß sie mit den milchigen Ergüssen nichts zu tun hat und daß die letzteren keinen chylösen Charakter haben überall da, wo bei der Sektion Rupturen im chylösen System nicht erwiesen sind (Schule von Debove und Jousset); andererseits hat auch die entgegengesetzte Auffassung keine Berechtigung, daß nämlich der Befund einer Chylusstauung infolge von mechanischen Ursachen oder allein einer Erweiterung der Chyliferen einen genügenden Grund bildet für die Anerkennung des Heraustretens von Chylus, d. h. der chylösen Herkunft der milchigen Trübung des konstatierten Ergusses.

Quincke, Kamienski, Bayer, Jousset, Pagenstecher, Wendel u. a. versuchten die mechanische Bedeutung der Anastomosen und der Kollateralen im Lymphsystem (für die Entstehung der Stauung), auch der oft vorkommenden deltaartigen Spaltung der Mündung des D. thor. usw. aufzuklären. Wir halten es nicht für notwendig uns mit diesen Einzelheiten zu befassen, da die klinische und anatomische Bewertung

dessen, wie in jedem einzelnen Falle oder auch im allgemeinen die Anastomosen und Kollateralen die mechanischen Hindernisse in den Lymphbahnen kompensieren, kaum in unseren Kräften ist. Der beste Nachweis liegt darin, daß selbst Pagenstecher nach eingehender Analyse der mechanischen Bedingungen bei der Störung des Chylusstromes hat anerkennen müssen, daß für den Chylusaustritt eine besondere „anatomische Prädisposition" in den Hauptlymphbahnen nötig sei oder es müsse eine gründliche und weit verbreitete Obliteration der kleineren Gefäße stattfinden. Der Autor spricht auch von der Möglichkeit, manchmal die kongenitale mangelhafte Entwicklung des Lymphsystems voraussetzen zu können, besonders die kongenitale Enge des D. thor. und seiner Mündung. Aber auch das ist nicht genug, und Pagenstecher muß endlich zugeben, daß für den Chylusaustritt in manchen Fällen „Ernährungsstörungen an den Gefäßwänden, die ihre Widerstandsfähigkeit herabsetzen und sie durchlässiger machen" (S. 131), Bedeutung haben, also nicht die anatomischen Befunde, sondern physiologische Eigenschaften der Wandungen.

Jedoch gehört dieser Gedanke von der Bedeutung der physiologischen Eigenschaften der Wandungen der Chyliferen für den Chylusaustritt nicht Pagenstecher; diese Meinung wurde bereits lange vor ihm geäußert, z. B. von Smidt-Guttmann im Jahre 1881, von Straus im Jahre 1886 und später von Renvers, Leidhecker, Ceconi, Ringer und vielen anderen. Wir erwähnen diese Meinung nur um zu zeigen, daß auch der Autor selbst, der mit besonderer Aufmerksamkeit den Mechanismus des Chylusstromes in den meisten veröffentlichten Fällen chylöser Ergüsse analysiert hatte und der den Chylusaustritt durch mechanische Ursachen und durch pathologisch-anatomische Veränderungen im Chylussystem erschöpfend zu erklären versucht hatte, zur Physiologie der Gefäßwandungen Zuflucht nehmen mußte.

Eine große Anzahl von Autoren, besonders der französischen, mit Debove und Jousset an der Spitze, negierten nicht allein die Möglichkeit einer Stauung des Chylusstromes oder seines Austritts auch ohne Rupturen, sondern stellten auch überhaupt den chylösen Charakter der milchigen Ergüsse in Abrede und zwar aus folgenden Gründen.

Was für eine Kombination der mechanischen Kräfte, fragten sie, vermag den Chylus in andere Körperteile und Körperhöhlen zu treiben, die abseits vom normalen Chylusstrom liegen, z. B. ins Perikard, ins Scrotum, in die Harnbahnen usw.; denn daselbst wurden Flüssigkeiten mit typischer fettiger Milchartigkeit vorgefunden. Wenn diese Flüssigkeiten nichtchylöser Natur sind, so ist es wahrscheinlich, daß, nach der Analogie, auch die Mehrzahl ähnlicher Ergüsse in Bauch- und Brusthöhle nicht durch Zusatz von Chylus entstehen könnten.

Diese Erwägungen, die ganz zuerst, wie es scheint, von Debove ausgesprochen, später von Veil, Secrétan, Depoix, Chelchowski, Poupy und vor kurzem von Jousset bekräftigt wurden, haben bis jetzt keine rechte Bewertung seitens der Vertreter der mechanischen Theorie gefunden, weshalb sie auch einer Erörterung bedürfen. Nur Quincke, der scheinbar die Entgegnungen der französischen Autoren voraussah, weist in seiner ersten Arbeit darauf hin, daß der Chylus durch Lymphgefäße von seinem normalen Wege weit abzuweichen vermag, wofür einige Fälle der Chylurie und Chylorrhöe zeugen. Quincke beruft sich

hierbei auf den Fall von Hensen. Auch Leidhecker äußert eine ähnliche Meinung.

Es muß hervorgehoben werden, daß, wenn der Mechanismus des Eindringens des Chylus ins Perikard und in die Tunica vaginalis testiculi im Grunde in der Mehrzahl der in der Literatur beschriebenen (nicht zahlreichen) Fälle des Chyloperikardium und Galaktocele unklar bleibt, so waren doch Fälle einer nicht geringeren Ablenkung des Chylus von seinem gewöhnlichen Wege vielfach konstatiert worden, auch seit lange vor der Abhandlung von Debove (1881) und jedenfalls vor Poupy (1898) und Jousset (1900).

Hier ist hauptsächlich von den Fällen der Chylurie die Rede, wo ein überzeugender Nachweis einer direkten Verbindung des Lymphsystems mit irgendeinem Teil des Harntraktes vorhanden war, z. B. im Falle von Havelburg (mit der Harnblase) und besonders die Fälle der Chylorrhöe aus lymphatischen Fisteln des Oberschenkels (die Fälle von Gjorgiewic, Gubler und Quevenne (1854), Desjardin, Dehnhardt und Hensen (1869), Odenius und Lang (1874) usw.), des Unterschenkels, sogar des Fußes (Fälle von Johannes Müller 1832), des Labium pudendum (Fälle von Petters und zur Nieden), des Praeputium penis (der Fall von Hensen 1875) usw.*). Besonders lehrreich war der von uns erwähnte klassische Fall von Munk und Rosenstein mit der lymphatischen Fistel am Oberschenkel, die mehr als 60 Proz. des gesamten konsumierten Fettes ausschied, wobei die Ausscheidung dermaßen parallel der Quantität, Qualität und der Zeit des Empfanges der Nahrung vor sich ging, daß die Autoren in diesem Falle den gesamten Verdauungs- und Resorptionsprozeß des Fettes studieren konnten. Von den später beschriebenen Fällen der lymphatischen Fisteln nennen wir die Fälle von Neumann, Zdareck, Erb-Simon und Reiß, wo eine Ablenkung des Chylusstromes mit Gewißheit konstatiert werden konnte.

Z. B. im Falle von Neumann erschien das mit Sudan gefärbte und per os verabreichte Mandel- und Provenceröl bereits nach 1½ Stunden in der Fistel und die rosa-weiße Flüssigkeit, die später ganz weiß aussah, strömte während 1¼ Stunden heraus; vor Verabreichung des Öls floß aus der Fistel beinahe ganz klare Lymphe heraus. Der Autor weist darauf hin, daß der Druck auf die Bauchwandungen die Quantität der aus der Fistel ausgeschiedenen Flüssigkeit vermehrte.

Wir glauben, daß vor solchen Tatsachen die Hinweise französischer Autoren, Virchows u. a. darauf, daß der Chylusstrom in entgegengesetzter Richtung nicht fließen könne, keine Gültigkeit haben. Das Eindringen des Chylus in die Harnwege, den Oberschenkel usw. erlaubt es nur vorauszusetzen, beweist aber nicht seine Gegenwart in der Tunica vaginalis testiculi und im Perikard in entsprechenden Fällen; jedoch auch das

*) Eine unmittelbare Verbindung zwischen dem Lymphsystem und dem Harntrakt war bewiesen worden teils durch das Experiment mit der Verabreichung speziellen Fettes (Franz und Steyskal, Erben, Salkowsky), teils durch Cystoskopie und Katheterisation der Harnleiter (Stuertz, Salkowsky, Lüdke, Salle u. a.), teils auch durch anatomische Untersuchung, manchmal sogar durch Injektion ins Lymphsystem (die Fälle von Havelburg, Petters-Klebs, Port u. a.).

Vorhandensein einer fettigen Degeneration, die eine Ansammlung der milchigen Flüssigkeit zur Folge hatte, war auch nicht nachgewiesen.

Also unter pathologischen Verhältnissen kann der Chylusstrom erheblich abgelenkt werden. Die Versuche einer genauen Bestimmung der mechanischen Bedingungen, die diese Ablenkung hervorrufen, müssen als erfolglose anerkannt werden. Man kann sagen, daß in den meisten Fällen folgende Momente fördernd waren: 1. mechanische Hindernisse auf dem Wege des normalen Chylusstromes, besonders im D. thorac.; seltener lag der Grund 2. in Kontinuitätstrennungen des Chylussystems (Rupturen), 3. in ausgedehnten Affektionen des chylösen Lymphsystems in der Art der Lymphangiektasien und vielleicht 4. in einer individuellen anatomischen Prädisposition dieses Systems. Außerdem veranlaßt uns ein eingehendes Studium der entsprechenden Kasuistik, anzunehmen, daß der Chylusaustritt in die Körperhöhlen in Fällen von milchigen Ergüssen nicht allein von mechanischen Störungen in der Chyluszirkulation abhing, sondern auch 5. von veränderten Eigenschaften der Wandungen der Chylus- und Lymphgefäße, ihrer vergrößerten Durchgänglichkeit, aus welchen Gründen es auch sei.

Versuchen wir nun, uns klar zu machen, was für eine Kombination der genannten Einflüsse den Chylusaustritt in der Mehrzahl der beschriebenen Fälle der milchigen Ergüsse bedingte, also welche pathologisch-anatomische Befunde uns zur Diagnose der Chylusstauung berechtigen und wann man vom Chylusaustritt infolge der Transsudation reden kann, oder mit andern Worten, welche makroskopische Veränderungen in den Chilyferen (außer Rupturen, die fast niemals konstatiert werden können) den Chylusaustritt bedingen müssen und welche mikroskopische Veränderungen in den Wandungen der Chylusgefäße für ihre erhöhte Durchgänglichkeit zeugen.

Wie es sich herausstellt, kann zurzeit keine bestimmte Antwort auf diese Fragen gegeben werden; in der entsprechenden Literatur werden sie nicht einmal aufgeworfen. Jedoch ihre Lösung ist von besonderem Interesse für das Studium der Pathogenese der Milchartigkeit, denn einerseits gaben gewöhnlich die normalen anatomischen Verhältnisse des chylösen Systems Anlaß zur Diagnose des chyliformen Charakters, andererseits wurden in einer Reihe pseudochylöser und chyliformer Fälle (von Bernert, Menetrier und Gaucler usw.) anatomische Störungen in Chyliferen konstatiert. Auch ist vollkommen klar, daß die pathologisch-anatomische Begründung der Transsudation unmöglich ist, denn wir haben bis jetzt noch keine Möglichkeit, die geringsten Variationen in der Funktionsfähigkeit der Gewebe durch ihren anatomischen Zustand beurteilen zu können*).

Dagegen gelang es uns nicht, anatomische Veränderungen im chylösen Lymphsystem weder makro- noch mikroskopisch, weder in unserem 1.

*) Es ist also natürlich, daß die Autoren, z. B. Sommer, die eine mikroskopische Untersuchung der Chyliferen angestellt haben, um ihre erhöhte Durchgänglichkeit zu beweisen, sich mit den Versuchen begnügten, mikroskopisch kleine Öffnungen daselbst zu konstatieren.

noch im 3. Fall wahrzunehmen; im Gegenteil konnten wir dieses in der 2. Beobachtung konstatieren, wo die Ergüsse nicht milchartig waren. Die Unmöglichkeit, diese zweite Frage zu lösen, erschwert beträchtlich die Antwort auf die erste. In der Tat, wenn wir nicht imstande sind, in jedem einzelnen Falle den Chylusaustritt infolge der erhöhten Durchgänglichkeit der Chyliferenwandungen auszuschließen, wie kann dann behauptet werden, daß ein solcher Austritt auf Grund der bei der Obduktion makroskopisch wahrgenommenen anatomischen Veränderungen stattgefunden haben sollte?

Es ist also natürlich, daß einige Autoren, die sich auf Fälle von anatomischen Störungen in Chyliferen, aber ohne Vorhandensein von Ergüssen stützten, ihre pathognostische Bedeutung in Abrede stellten, während andere bereit waren, den Chylusaustritt in allen Fällen milchartiger Ergüsse vorauszusetzen, wo die Obduktion auch nur die geringsten makroskopischen Veränderungen im chylösen System zutage förderte.

In den meisten der beschriebenen Beobachtungen wurden die Details des anatomischen Zustandes des chylösen Systems weder einer Erörterung noch auch einer Untersuchung unterzogen. Nur wenige Autoren (Rokitansky, Smidt, Sawadski, Secrétan, Renvers, Martin, Pirkner, Sarrazin, Möhle, Winkler, Pagenstecher, Boston, Wilson u. a.) hoben folgendes hervor: die Dicke der Chyliferenwandungen, der Grad ihrer Füllung, die Konsistenz ihres Inhaltes u. a., wobei auch diese Eigentümlichkeiten des anatomischen Zustandes der Chyliferen verschiedene Deutung erhielten. So wies nach Smidt die Leere im D. thorac. und in den Chyliferen in seinem Falle auf eine Transsudation des Inhaltes hin, während Secrétan im Gegenteil durch die Leere in den Chyliferen den „chyliformen" Charakter des Ergusses in seinem Falle motiviert. Nach Straus kann die Überfüllung der Chyliferen auch, abgesehen von der Stauung, von physiologischen Ursachen abhängen, so z. B. von der Resorption der kurz vor dem Tode verabreichten fettigen Nahrung, wie Milch oder auch vom Innervationszustande der Chyliferen.

Auf spezifische anatomische Veränderungen im Chylussystem (außer Rupturen), die den Chylusaustritt bedingen, hat bis jetzt keiner hingewiesen.

Wir halten es für unmöglich, anzuerkennen, daß jede anatomische Veränderung des Chylussystems einen bei Lebzeiten stattgefundenen Chylusaustritt voraussetzen läßt, und daß im Gegenteil die makro- und mikroskopisch konstatierte Unverletztheit desselben den Chylusaustritt durchaus ausschließt. Vor allem hält eine solche Voraussetzung vor Tatsachen nicht stand, denn nicht selten (wie z. B. in unserem 2. Falle) gelingt es während der Obduktion bedeutende Erweiterungen der Wurzeln des Lymph- und Chylussystems ohne gleichzeitiges Vorhandensein irgendeines Ergusses, zumal eines milchartigen, zu beobachten: offenbar ist eine Erweiterung der Gefäße für den Chylusaustritt, resp. für das Entstehen chylöser Ergüsse, ebenso ungenügend, wie eine Erweiterung der Blutgefäße und die Blutstauung für hämorrhagische Ergüsse nicht ausreichend sind. Und wiederum, der anatomische Zustand des chylösen Systems, das makro- und mikroskopisch normal erscheint, läßt ebensowenig den bei Lebzeiten stattgefundenen Chylusaustritt, resp. die chylöse Natur des Ergusses ausschließen, wie auch der hämorrhagische Charakter des Ergusses bei „normalem" Zustand des Blutsystems. Wenn aber die Ex- und Transsudation des flüssigen Teils und der Formelemente des Blutes

bei makro- und mikroskopisch „normalem“ Zustand des Blutsystems stattfinden kann, so sehen wir keinen Grund dafür, dieses auch beim chylösen System nicht vorauszusetzen. Man könnte auf die Voraussetzung einer Transsudation des Chylus in Körperhöhlen durch physiologisch veränderte, aber makro- und mikroskopisch normal scheinende Chyliferenwandungen in dem Falle verzichten, wenn eine andere Herkunft des emulgierten Fettes in der Körperhöhle tatsächlich bewiesen werden könnte.

b) Von der Pathogenese der chyliformen Trübung.

Es ist unmöglich, mittels des Studiums der pathologischen Anatomie der entsprechenden Sektionsfälle ein klares Verständnis von der Pathogenese der chyliformen Ergüsse zu gewinnen. Dieser Weg wäre zu mühevoll und vor allem sicherlich zwecklos aus folgenden Gründen:

1. Eine Reihe von Fällen wird von den einen Verfassern als chylöse, von den andern als chyliforme angesehen; diese strittigen Fälle sollte man natürlich nicht mit in Rechnung ziehen*).
2. Welche anatomische Untersuchung könnte mit Sicherheit das Vorhandensein des Chylus in den sog. reinen chyliformen Fällen ausschließen, da wir sogar bei „normalem“ Zustand des Chylussystems im Rechte sind, das Austreten des Chylus vorauszusetzen?

Es existiert bis jetzt überhaupt keine umfassende systematische Übersicht der milchartigen Ergüsse: die Statistik von Busey und Bargebuhr ist veraltet und gründet sich auf falsche Daten (das Merkmal Senators usw.); die Statistik von Bagebuhr ist von Rotmann, Shaw und Pagenstecher ergänzt und etwas verbessert worden, beruht aber auf denselben von uns bestrittenen Grundsätzen der mikroskopischen und chemischen Untersuchung der Flüssigkeiten. Eine spätere Statistik von Boston und Wallis und Schölberg ist für uns völlig unbrauchbar, da diese Autoren zwischen den Bezeichnungen chyliform und pseudochylös keinen Unterschied machen.

Deshalb sind wir genötigt, die Frage über die Pathogenese der chyliformen Ergüsse nicht im Zusammenhang mit der Analyse der pathologoanatomischen Befunde zu studieren, sondern vorwiegend auf Grund einer kritischen Übersicht der herrschenden Theorien über die Herkunft der chyliformen Milchartigkeit.

Die Entstehungsweise der fettigen milchartigen Trübung, die ihren Ursprung nicht der Beimengung des Chylus verdanken, wurde von verschiedenen Autoren verschieden erklärt. Es existiert hier eine Reihe von Hypothesen, die man auf drei Grundanschauungen zurückführen kann.

Nach der ersten bildet sich das emulgierte Fett in einer oder mehreren Körperhöhlen ausschließlich dank lokalen Bedingungen, lokaler fettiger Degeneration des Eiweißes.

*) So ist der 1. Fall von Chelchowski der Meinung des Autors nach ein chyliformer, nach Bargebuhr ein chylöser; der Fall von Czerni nach dem Autor ein chylöser, nach Shaw ein chyliformer; der Fall von Depoix (Parmentier) nach dem Autor ein chylöser, nach Jousset ein chyliformer usw.

Nach der andern transsudiert das letztere in eine bestimmte Körperhöhle — auch dank irgendwelcher lokalen Ursachen — aus einer außerhalb derselben gelegenen Quelle, und zwar aus dem Blute.

Laut der dritten stellen die milchartigen Ergüsse, analog den serösen, eiterigen u. a. m. einen ganz selbständigen und eigenartigen Typus von Ergüssen vor, die sich auf einmal („d'emblée“) und primär in der Körperhöhle bilden.

Ad 1. Der ersten Theorie gemäß entsteht das emulgierte Fett aus einer fettigen Degeneration bald des Eiters (Gueneau de Mussy, Quincke, Jousset), bald der Endothelzellen (Klebs), bald gleichzeitig damit auch der pathologischen Formelemente, Krebszellen u. a. m. (Quincke), bald überhaupt verschiedener Entzündungsprodukte: der Fibringerinnsel, vielleicht auch des aufgelösten Eiweißes usw. (Letulle). Übrigens hat die Unmöglichkeit, stets das Ausgangsmaterial der fettigen Degeneration anzugeben, die Autoren gezwungen, all diese Anschauungen zu vereinigen und in der Mehrzahl der Fälle die Beteiligung aller oben genannten Elemente bei der Bildung des Fettes vorauszusetzen — mit dem Vorherrschen bald der einen, bald der andern.

Ad 2. Die zweite Voraussetzung wurde seit alters her mit Recht stets dann vorgebracht, wenn es sich um einen Versuch handelte, diese oder jene Eigentümlichkeit einer Flüssigkeit und speziell ihre milchartige Beschaffenheit zu erklären; wir wissen, daß es eine lipämische Theorie der Chylurie, der Chylorrhöe, der chylösen Cysten usw. existiert; natürlich mußte auch die Theorie der lipämischen Herkunft der milchartigen Ergüsse entstehen.

Ad. 3. Die dritte Hypothese gehört Debove; es schlossen sich ihr nur seine nächsten Schüler an, und gegenwärtig hat sie u. W. gar keine Anhänger mehr, so daß sie eher ein historisches Interesse hat.

Die Besprechung dieser Theorien werden wir mit der letzten beginnen.

Die Hypothese von Debove. Debove kannte die vor ihm veröffentlichten Theorien hinsichtlich der milchartigen Trübung und speziell die Arbeiten von Quincke, G. de Mussy u. a. Der Autor war natürlich nicht imstande (und versuchte es auch nicht), seine Hypothese pathologisch-anatomisch oder experimentell zu begründen. Debove kommt zu derselben, indem er alle übrigen ausschließt, weil er sich keiner von ihnen anschließen kann.

Die Einwendungen Deboves gegen die Anerkennung der chylösen Ergüsse sind schon oben an verschiedenen Stellen angeführt worden (nicht nachgewiesene Rupturen, die Unmöglichkeit des Eindringens des Chylus in die entfernten Körperteile usw.), weswegen wir darauf nicht näher eingehen werden. Seine Einwendungen gegen die Theorie von G. de Mussy werden wir später erörtern, bei der Besprechung der letzteren. Jedenfalls kann die genannte Theorie nicht für genügend nachgewiesen gelten.

Die lipämische Theorie. In der Lehre von den milchartigen Ergüssen ist die Frage über die lipämische Herkunft derselben zuerst wieder von Senator aufgeworfen worden und wird nachher in der Mehrzahl der Arbeiten erwähnt. Die Möglichkeit einer lipämischen Herkunft

der fettigen milchartigen Trübung wird beinahe von keinem der Autoren in Abrede gestellt, und von einigen (Achard, Apert, Lenoble) sogar nicht hinsichtlich der pseudochylösen Ergüsse, jedoch will keiner von den Autoren eine solche in seinen eigenen Fällen anerkennen, unterzieht diese Frage keiner eingehenden Besprechung und führt sogar gar keine Fälle mit einer derartigen Ätiologie der Milchartigkeit an, außer dem alten (1897) Fall von Popham; übrigens, einigen Autoren (z. B. Bernert) scheint auch dieser Fall äußerst zweifelhaft.

Wir sind nicht in der Lage auf die Einzelheiten der interessanten, aber wenig studierten Frage über die Lipämie überhaupt und speziell über ihre Rolle in der Ätiologie der milchartigen Ergüsse näher einzugehen. Bis zur letzten Zeit blieb sogar die Frage ungelöst, ob die Lipämie eine physiologische oder pathologische Erscheinung vorstellt.

So kommt z. B. Jousset, der eine umfangreiche Literatur studiert, eine Reihe von Versuchen mit Verabreichung von Fetten an verschiedene Kranke und Experimente an Tieren angestellt hat, zur Überzeugung von dem pathologischen Charakter der Lipämie. Im Gegensatz zu der Mehrzahl anderer Autoren (Müller, Widal und Sicard, Lenoble, Rywosch, Taylor und Fawcett u. a.), denen gemäß die milchartige Trübung des Blutserums bald von fettigen, bald von albuminösen Körnchen abhängen kann, setzt Jousset in allen Fällen einen fettigen Charakter derselben voraus.

Einige Jahre später haben Neumann und Neißer und Bräuning die letztgenannte These von Jousset bestätigt und den physiologischen Charakter der Lipämie, d. h. eine konstante und strenge Abhängigkeit des Opalescenzgrades im Blutserum und der Beschaffenheit des in ihm suspendierten Fettes von der Beschaffenheit und Menge des Nahrungsfettes, von der Zeit seiner Verabreichung im Verhältnis zu dem Momente der Entnahme der Blutprobe usw. mit vollständiger Evidenz (Ultramikroskopie, Versuche an Tieren und an gesunden und kranken Menschen) nachgewiesen.

Gegen die lipämische Theorie kann man folgende Erwägungen anführen. Wenn die Lipämie in der Tat eine physiologische Erscheinung ist — und nach den genannten Arbeiten deutscher Autoren*) ist es schwer, daran zu zweifeln — und, wenn die Fettkörnchen des Blutplasmas wirklich imstande sind, durch die Wandungen der Blutcapillaren zu dringen (wenn auch nur durch pathologische, wie es die Anhänger der lipämischen Theorie zulassen müssen), so würde man die milchartigen Ergüsse bedeutend öfter beobachten können, als es in der Klinik der Fall ist. Andererseits, wenn die Lipämie einen seltenen pathologischen Zustand vorstellt, der in der Mehrzahl der beschriebenen Fälle das milchige Aussehen des Ergusses bedingt, so hätte er sich dabei in der Regel konstatieren lassen.

Leider wurde in einer großen Anzahl von Fällen milchiger Ergüsse das Blutserum auf seinen Durchsichtigkeitsgrad nicht untersucht. In den seltenen Fällen, wo diese Untersuchung ausgeführt wurde, geschah es nur einmal, höchstens zwei- bis dreimal, wobei es in den Abhandlungen keine Angaben gibt, zu welcher Zeit im Verhältnis zum Empfang der Nahrung (und der Eigenschaften der letzteren), zur Zeit der Evakuation des Ergusses usw. die Blutprobe entnommen wurde. Bei den milchigen Ergüssen ist ein opalescierendes Serum u. W. nur in folgenden Fällen konstatiert

*) In allerletzter Zeit ist die Arbeit von Cottin erschienen, die die Untersuchungen der deutschen Autoren bestätigt.

worden: von Variot (1mal), Jousset-Soupault (1mal), Jousset-Lacapère (2mal) und Jousset und Troisier (3mal bei einem Kranken), d. h. im ganzen in 4 Fällen. Das Serum war durchsichtig bei Sainton, Apert, Jousset-Lacapère (2mal in demselben Fall, wie oben), Sagumenny, Achard und Laubry (2mal in einem Fall), in unserem 1. und 3. Fall (3mal) und einigen andern. Im Gegenteil wurde die Lipämie beim Vorhandensein von durchsichtigen Trans- und Exsudaten in dieser oder jener Körperhöhle wiederholt beobachtet (Lenoble, Micheli und Mattirolo, 1901 u. a.).

Wie wir sehen, ist es unmöglich, von einer vorwiegend gleichzeitigen Existenz der milchartigen Ergüsse mit einem gleichartigen Blutserum zu sprechen, obwohl ein solches Zusammentreffen auch beobachtet wurde.

Emulgiertes Fett infolge eines lokalen fettigen Zerfalls. Die Theorie von der Entstehung der fettigen milchigen Trübung infolge einer lokalen Beimischung zu einem serösen Ergusse von fettig degenerierten Formelementen, die beinahe gleichzeitig und offenbar voneinander unabhängig von Gueneau de Mussy und von Quincke aufgestellt worden ist, erfreut sich bis zur neuesten Zeit einer allgemeinen Anerkennung (Ketly, Storoschewa, Carpi, Cowie u. a.).

a) Theorie von Quincke. Was die Ansicht von Quincke anbetrifft, so ist sie oben von uns genügend kommentiert worden. Dem Zweifel unterliegt für uns nur, ob Quincke in der Tat von der Möglichkeit einer solchen Herkunft der echten Milchartigkeit überzeugt war. Gesetzt den Fall, daß Quincke die Möglichkeit der Entstehung nicht nur des Fettes, sondern auch der fettigen Milchartigkeit durch fettige Degeneration zuließ, so kann der von ihm beschriebene Fall als ein Beweis seiner Auffassung doch nicht dienen, und andere ebenso eingehend studierte, aber besser bekräftigte Fälle führt Quincke nicht an. Die Milchartigkeit fehlte manchmal auch dort, wo eine ausgesprochene fettige Degeneration der Zellelemente vorhanden war, z. B. in unserem 2. Falle, in den Fällen von Rotmann, Bargebuhr, Brieger u. a. m. Daraus folgt gewiß noch nicht, daß in andern Fällen die milchigen Ergüsse ihre Entstehung der fettigen Degeneration nicht verdanken konnten.

Eine solche Entstehung der milchartigen Trübung, bald der ganzen in „reinen chyliformen" Fällen, bald nur teilweise, in „gemischten" Fällen, wurde in der Tat öfters vorausgesetzt. Die Herkunft des emulgierten Fettes wurde hier gewöhnlich den auf Sektionen vorgefundenen tuberkulösen Drüsen oder Krebsknoten zugeschrieben, die denen von Quincke beschriebenen ähnlich sind. Derartige Voraussetzungen wurden sogar in solchen Fällen angeführt, wo gleichzeitig anatomische Veränderungen des Chylussystems konstatiert werden konnten, so z. B. im 3. Fall von Rabinovicz, im 2. Fall von Achard und Laubry, in den Fällen von Secrétan, Nathan-Larrier, Menetrier und Gaucler*), Clarkson, Souques u. a. m.

*) Menetrier und Gaucler beschreiben z. B. in ihrem Falle des Krebses im Magen und Netz enorme anatomische Veränderungen (als Folge der Krebsaffektion) der Lymphgefäße in den Pleuren und des ganzen Chylussystems

Es ist auch in „pseudochylösen“ Fällen wiederholt auf anatomische Veränderungen im Chylussystem hingewiesen worden, z. B. im 2 Falle von Micheli und Mattirolo, 1900, im 1 Fall von Bernert u. a. m. Andererseits sind Fälle beschrieben worden (Turney-Shattock, unser 2. Fall u. a.), wo gleichzeitig mit Veränderungen der Lymphgefäße in mehreren serösen Körperhöhlen, die milchartigen Ansammlungen entweder gar nicht vorgefunden oder in einer oder zwei Höhlen konstatiert wurden, während in den übrigen bald gar keine Ergüsse sich nachweisen ließen, bald seröse Flüssigkeiten vorgefunden wurden

Übrigens wie viele Fälle „chyliformer“ milchähnlicher Ergüsse wir auch anführen würden, bald mit anatomischen Veränderungen im Chylussystem, bald mit einem normalen Zustand desselben, aber mit einem fettigen „rahmartigen“ Zerfall der Drüsen, der Geschwülste u. a. m. — auf diese Weise werden wir doch nicht imstande sein, die Unhaltbarkeit der Theorie von Quincke zu beweisen.

b) Theorie von Gueneau de Mussy. Deswegen wollen wir uns jetzt der modifizierten Theorie von Quincke, und zwar der Theorie von Gueneau de Mussy*) zuwenden, die die Genesis des „chyliformen“ emulgierten Fettes durch die fettige Degeneration des Eiters erklärt.

Das pathogenetische Wesen der Theorien von Quincke und Gueneau de Mussy ist ein und dasselbe; sie unterscheiden sich voneinander nur dadurch, daß Quincke die Ursprungsquelle des emulgierten Fettes in den fixierten, Gueneau de Mussy hingegen in den wandernden Zellen sah.

Die Idee von G. de Mussy fand ihren prägnantesten Ausdruck bei Jousset. Der Autor widmet der Ausarbeitung dieser Idee den größten Teil seiner Arbeit und versucht dieselbe durch Experimente in vivo et in vitro, durch eigene klinische Beobachtungen, theoretische Betrachtungen usw. zu bekräftigen. Die Frage über die milchartigen Flüssigkeiten des Organismus wird von Jousset in ihrem ganzen Umfange erörtert, wobei er die Aufmerksamkeit hauptsächlich auf ihre Pathogenese — die Herkunft „der opalescierenden Substanz“ — lenkt.

Die pathogenetischen Theorien der „chyliformen Trübung“ sind einer kritischen Beurteilung noch beinahe gar nicht unterzogen worden. Unsere Ansicht über die Herkunft aller Art milchiger Ergüsse — von der Beimischung zu denselben des im Chylus emulgierten Fettes — ist mit der Negierung eines andern Ursprungs des emulgierten Fettes

von der Mündung des D. thor. bis zu den Zotten mit vollständiger Obliteration einiger Abschnitte seines Hauptkollektors; Proliferation der Krebsmassen innerhalb des Chylussystems, infolgedessen Erweiterung derselben und allgemeine Chylusstauung. Dennoch bezeichnen die Autoren die milchigen fettigen Ergüsse in die Abdominal- und beide Pleurahöhlen ihres Kranken als chyliforme, meinen, die Ursache der Milchartigkeit sei nicht im Chylus zu suchen („car ce ne sont pas les substances du chyle qui sont en cause“) und behaupten, daß das freie Fett nur vom Zerfall der Krebszellen herrühre, die „par diapedèses“ aus den erweiterten Lymphgefäßen in die serösen Höhlen gedrungen sind.

*) Es ist uns nicht gelungen, die Arbeit von G. de Mussy in der „Clinique médicale“, Paris 1874, zu erhalten; die andere Arbeit des Verfassers aber, die gewöhnlich in der entsprechenden Literatur angeführt wird (L'union méd., 1876) bezieht sich gar nicht auf die Frage über die milchigen Ergüsse.

als einer unbewiesenen, wenig glaubwürdigen und überflüssigen Voraussetzung verbunden. Indessen ist die Möglichkeit einer lokalen Herkunft des fein emulgierten Fettes als Folge von lokalen destruktiven Prozessen bis jetzt von niemand bestritten worden. Das verpflichtet uns, in eine eingehende Besprechung der Theorien über „die chyliforme Trübung" einzugehen, was am bequemsten im Zusammenhang mit der Abhandlung von Jousset gemacht werden kann, da in derselben die der unserigen entgegengesetzte Ansicht mit der größten Ausführlichkeit und Folgerichtigkeit erörtert wird. Der Mangel an Platz zwingt uns, nur auf den wichtigsten Grundsätzen des Autors stehen zu bleiben.

Jousset nimmt nicht zur Eklektik Zuflucht, wie es die Mehrzahl anderer Autoren tut, nämlich zur Anerkennung der fettigen Degeneration der Endothel- und Krebszellen, tuberkulösen Massen, des Fibrins u. a. m.: er führt die ganze Milchartigkeit und in allen Fällen der milchigen Ergüsse und Blutseren auf eine fettige Degeneration der Leukocyten zurück. In erster Linie versucht Jousset, die Erwiderungen Deboves und seiner Schule gegen die Theorie von G. de Mussy zu widerlegen.

Debove macht auf folgendes aufmerksam: a) auf den langsamen Verlauf des fettigen Degenerationsprozesses, weswegen man sich von diesem Standpunkt aus schwer vorstellen kann, daß eine wiederholte Ansammlung des Ergusses mit demselben Prozent des emulgierten Fettes und mit demselben Opalescenzgrad so rasch (in 2 bis 3 Wochen) wieder stattfinden kann; b) auf das Fehlen der Reste eines Zellzerfalls in der Mehrzahl der milchigen Flüssigkeiten, die von einem hier abgelaufenen, destruktiven Prozesse gezeugt hätten; c) auf die Tatsache, daß der Eiter sich von den chyliformen Flüssigkeiten bedeutend unterscheidet: er hat nicht das Aussehen dieser Emulsion — ist nicht so standhaft und fein, damit er mit der Milch verglichen werden könnte, und d) auf die Tatsache, daß die klinischen Merkmale einer Eiterung nicht beobachtet wurden.

Ad a. Die erste Erwiderung widerlegt Jousset durch den Hinweis, daß nach der Evakuation in der Körperhöhle doch etwas Flüssigkeit zurückbleibt, auf deren Beimischung die Opalescenz der sich von neuem ansammelnden Flüssigkeit beruht, der Opalescenzgrad aber sei nicht gemessen worden. In einigen Fällen kann diese Erklärung von Jousset wohl richtig sein. Sie ist aber vollständig unhaltbar in denjenigen Fällen, wo die Milchartigkeit und der Prozentgehalt des Fettes in den Flüssigkeiten mehrerer nacheinander folgender Punktionen nicht nur keine Herabsetzung, sondern eine Zunahme zeigten, und derartiger Fälle gibt es viele (z. B. unser 1. Kranker während der 1. Periode der Beobachtung, die Fälle von Simon, Witte, Storoschewa u. a. m.).

Ad b. Noch weniger befriedigend erklärt Jousset das Fehlen der Eiterreste, indem er sagt, daß man sie nicht vorfand, weil man die Flüssigkeit nicht zentrifugiert hat. Im besten Falle kann die Erklärung Joussets für eine Anzahl alter Fälle gelten; aber wie sollen die übrigen erklärt werden?

Ad c und d. Die Erwägungen, mit deren Hilfe Jousset die dritte und vierte Erwiderung Deboves zu widerlegen und seine eigene Anschauung zu bekräftigen versucht, wird hier nur kurz erörtert.

Indem Jousset das Vorhandensein 1. eines dicken, rahmigen, gutartigen Eiters mit etwa ½ Million Leukocyten in 1 cmm und 2. eines dünnen, serösen, „bösartigen" Eiters mit 1 bis 2 Tausend Leukocyten voraussetzt, läßt er solche Fälle zu, wo die destruktive nekrotisierende Einwirkung (des Organismus) noch stärker ausgedrückt ist, ohne reaktive Begleiterscheinungen, und wo es infolgedessen zu einer vollständigen Verflüssigung des Eiters in eine vollständige Emulsion*) kommen kann.

Die vom Autor zugunsten dieser Ansicht angeführten klinischen und experimentellen Befunde scheinen uns nicht überzeugend zu sein.

So ergab die Analyse zweier Flüssigkeiten, die der Autor aus der linken Pleura des Kranken bei zwei nacheinander folgenden (nach 20 Tagen) Punktionen erhalten hatte, folgende Resultate: die erste enthielt 2 pro Mille des Ätherextraktes, 1,37 pro Mille des Nucleoalbumins und 250 Leukocyten in 1 cmm Flüssigkeit, in der zweiten aber betrugen die entsprechenden Zahlen: 2,5; 2,0 pro Mille und 180. Diesen Unterschied zwischen den Flüssigkeiten erklärt Jousset dadurch, daß während der Zeit zwischen zwei Punktionen ein Teil der Leukocyten einem fettig-körnigen Zerschmelzen unterzogen wird, infolgedessen ihre Menge abnimmt und die Fette und phosphorhaltigen Eiweißstoffe in die Lösung übergehen. Wenn wir auch den Wunsch hegten, die Verminderung der Leukocytenmenge unbedingt mit der Zunahme des Prozentgehaltes an Nucleoalbuminen und Ätherextrakt in Zusammenhang zu stellen und die entgegengesetzt proportionalen Beziehungen, auf die der Autor aufmerksam macht, irgendwie zu erklären so würden wir uns doch nicht für genötigt halten, die Hypothese von Jousset über das Zerschmelzen der Leukocyten anzunehmen. Unserer Meinung nach wäre et einfacher, die Ergebnisse von Jousset dadurch zu erklären, daß die Flüssigkeider letzten Punktion mit serösem Transudat, das einen spärlichen Gehalt an Ähters extrakt, Nucleoalbuminen und Leukocyten aufwies, etwas schwächer verdünnt war als die vorhergehende, chylös-exsudative.

Wollen wir aber zulassen, daß es dem Autor nur nicht gelungen ist, die Verwandlung der Leukocyten in eine fettige Emulsion zu beweisen, und daß dieser Prozeß, von Jousset vom klinischen Standpunkt aus unzureichend beleuchtet, in Wirklichkeit aber nicht so unwahrscheinlich ist. Wie erklärt denn Jousset mit Hilfe seiner Hypothese die Herkunft des milchigen Aussehens verschiedener Art Ergüsse, die emulgiertes Fett bald in Spuren, bald mehrere Prozente desselben enthalten?

Wir haben schon erwähnt, daß Jousset auf Grund seiner eigenen Fälle folgendes Bestehen annimmt: a) Einer Milchartigkeit, die vom Adamschen Reaktiv vollständig verschwindet und chemisch aus neutralem Fett, Fettsäuren, Seifen, Lecithin, Cholesterin u. a. m. zusammengesetzt ist, und b) einer solchen, die vom Adamschen Reaktiv nicht vollkommen klar wird" und außer den aufgezählten Stoffen noch Nucleoalbumine enthält. Letztere ist der pseudochylösen und „gemischten" (pseudochylös-fettigen) Gruppe der andern Autoren eigen.

Jousset wirft die Frage auf, ob diese zahlreiche Gruppe chemischer Verbindungen von zerfallenden Leukocyten herrühren könne, und ant-

*) „. . . . on n'est pas loin d'admettre la possibilité d'une liquefaction plus complète aboutissant finalement à l'émulsion parfaite". Der Autor drückt seinen Gedanken im folgenden Schema aus: Sérosité. Pus. Liquide laiteux (Jousset, S. 53 bis 54), und später: Sérosités. Pus. Liquides de transition. Liquides laiteux.

wortet auf diese Frage direkt bejahend: der Autor führt eine Reihe von Beispielen postmortalen Übergangs des Eiweißes in Fett an; beruft sich darauf, daß das Cholesterin stets als ein Produkt der regressiven Metamorphose angesehen wird, das Nucleoalbumin als ein Produkt des Zerschmelzens der Zellkernsubstanz usw.

Alle nicht chylösen Fälle der Ergüsse, d. h. diejenigen, „wo keine Rupturen des Chylussystems vorhanden waren", teilt der Autor in zwei Gruppen ein, indem er zu der einen die Fälle milchiger Ergüsse bei atrophischer Lebercirrhose, zu der andern alle übrigen rechnet. Diese Einteilung motiviert Jousset dadurch, daß die Mehrzahl der Kliniker sich weigert, in Fällen erster Art eine aktive Beteiligung seitens des Bauchfells anzuerkennen, die das Vorkommen der Leukocyten in der Flüssigkeit, folglich auch ihre Verwandlung in eine Fettemulsion erklären könnte: der Ascites sei hier durch Störungen der Blutzirkulation im System der V. portae bedingt, d. h. er entstehe hier passiv. In der zweiten Gruppe (carcinomatöse, tuberkulöse Peritonitis usw.) kann eine mehr oder weniger bedeutende Beteiligung des Entzündungsprozesses, folglich auch das Vorhandensein der Leukocyten, ergo eine Leukolyse mit der Bildung einer Fettemulsion nicht ausgeschlossen werden.

Wie steht es aber mit den milchartigen Ascitiden bei atrophischer Lebercirrhose? Die mikroskopische Untersuchung zeigt, sagt Jousset, daß auch hier granulierte Leukocyten in verschiedenen Stadien der fettigen Degeneration enthalten sind, die unter dem Einfluß der in der Flüssigkeit befindlichen Lysine und Fermente zerstört werden. Der Verfasser meint, daß diese Leukocyten per diapedesin aus den Anfangszweigen der Chyliferen in die Bauchhöhle gelangt sind, da diese Zweige unter dem Einfluß des Grundleidens Modifikationen erlitten haben, und daß es dieselben Leukocyten sind, die in der Darmhöhle Fett in sich aufnehmen und es normalerweise in das Chylussystem übertragen.

Allerdings bemerkt Jousset, daß es nur Hypothesen sind, die sich wegen Mangel an Material einstweilen anatomisch nicht nachweisen lassen; dennoch besteht er auf ihrer Richtigkeit und bestreitet entschieden die Voraussetzungen von Smidt-Guttmann, Straus u. a. von der Transsudation des Chylus. Die Möglichkeit der Transsudation, d. h. „eines freien Ausfließens" des Chylus weist Jousset zurück, da in den Chyliferen keine Öffnungen vorhanden sind. Folglich, sagt Jousset zum Schluß, muß den Leukocyten die größte Bedeutung in der Ätiologie der chylösen Ascitiden beigemessen werden, und „überall spielt gerade die Leukolyse die Hauptrolle beim Hervorrufen der milchartigen Trübung". Die Rolle der andern cytolytischen Prozesse ist eine zufällige und unbedeutende. In den serösen Körperhöhlen außer der Bauchhöhle kann eine derartige Entstehungsweise der Milchartigkeit nach Jousset nicht statthaben.

Es entsteht nun die Frage, in welchem Maße die pathogenetischen Vorstellungen von Jousset anerkannt werden können.

Vor allem, wie soll man vom Standpunkt Joussets aus die enormen Schwankungen im Chemismus der opaleszierenden Flüssigkeiten erklären? Wir sind natürlich am wenigsten geneigt, die Mannigfaltigkeit der che-

mischen Zusammensetzung der milchartigen Ergüsse ausschließlich auf Rechnung der Schwankungen in der Zusammensetzung ihrer „opalescierenden Substanz“ zu setzen. Wir denken aber, daß der größte Teil des Ätherextraktes (und nach Jousset des Auszugs mittels des Reaktivs von Adam) dennoch aus dieser Substanz besteht. Nehmen wir nur die Menge desselben, so finden wir hier Schwankungen in verschiedenen Fällen 0,1 pro Mille bis 92 pro Mille, d. h. beinahe das 1000fache, und in ein und demselben Falle (bei wiederholten Punktionen) nicht selten das 20- bis 90fache. Ist es denn möglich, daß die Intensität der Leukolyse dermaßen zu variieren vermag? Der Autor gibt gar keine Aufklärung darüber. Weiter wird die Anwesenheit des Cholesterins, der Behauptung Joussets zuwider, bei weitem nicht in der Mehrzahl der Fälle milchartiger Ergüsse konstatiert, und Nucleoalbumine sind nur ausnahmsweise vorgefunden worden. Das letztere muß auch Jousset selbst anerkannt haben, da er ja eine Gruppe der „vom Adamschen Reaktiv klar werdenden Flüssigkeiten“ einführt. Also sind nicht nur die quantitativen, sondern auch die qualitativen „Ergebnisse der Leukolyse“ sehr bedeutenden Schwankungen unterworfen, und auch hier sind die Ursachen unbekannt*).

Die Erklärungen Joussets hinsichtlich der Milchartigkeit bei der sog. atrophischen Lebercirrhose erwecken u. E. am meisten Zweifel. Vor allem ersehen wir nicht, aus welchen Gründen diese Fälle in eine besondere Gruppe eingereiht werden und ihre Milchartigkeit auf eine besondere Weise erklärt wird; bei der genannten klinischen Form ist der aktive Prozeß seitens des Peritoneums in einer Reihe von Fällen, wie z. B. in unserem 1., anatomisch konstatiert worden, in andern kann er schon klinisch diagnostiziert werden. Jedenfalls darf hier die Herkunft der Ergüsse nicht ausschließlich mechanischen Störungen der Blutzirkulation zugeschrieben werden. Es fühlte sich ja auch Jousset genötigt, von einer „radikulären Lymphangitis und Pilephlebitis“ infolge von Veränderungen seitens des Peritoneums, d. h. von einem sich hier abspielenden Entzündungsprozeß zu sprechen.

Vollständig unhaltbar finden wir die Behauptung Joussets, daß die Transsudation des Chylus nur beim Vorhandensein von Öffnungen in den Chyliferen möglich wäre, während die Diapedese auch ohne dieselben stattfinden kann. Obwohl die Frage über das Vorhandensein von präformierten Öffnungen in den Gefäßen noch nicht endgültig gelöst ist, jedoch ist die Lösung derselben nicht von wesentlicher Bedeutung, da wir wissen, daß — sowohl physiologisch, als auch pathologisch — die Transsudation und die Diapedese aus den Blutcapillaren gleichzeitig und mehr oder weniger parallel stattfinden. Man darf glauben, daß wenigstens bei gewissen pathologischen Zuständen analoge Prozesse auch im chylöslymphatischen System vorkommen können, abgesehen davon, ob hier präformierte oder pathologische Öffnungen existieren oder nicht.

*) Es ist kaum möglich, den Hinweis des Autors auf die Bedeutung, die „dem Alter des Eiters und der Intensität der regressiven Metarmorphoseerscheinungen“ (Jousset, S. 86) zukommt, als eine Erklärung anzuerkennen.

Tabelle „Pathogenese und

	Datum, Menge, Reaktion	Spez. Gew.	Trockenrückstand in Proz.	N-Menge (nach Kjeldal) in Proz.	Eiweißmenge in Proz.	Ätherextrakt in Proz.	Lecithin in Proz.
I.	15. I. 06 8000 cm alkalisch	1009	2,82—2,82	0,201	1,257 d. h. 44,5 Proz. fest. Subst.	1,158 d. h. 38,8 Proz. fest. Subst.	0,046 d. h. 3,97 Proz. Ätherextrakt
II.	8. II. 06 10000 cm alkalisch	1008,5	2,98—2,97	0,196	1,225 d. h. 41,1 Proz. fest. Subst.	0,881 d. h. 31,2 Proz. fest. Subst.	0,065 d. h. 7,38 Proz. Ätherextrakt
III.	26. II. 06 11200 cm alkalisch	1009,3	2,53—2,53	0,176	1,092 d. h. 42,7 Proz. fest. Subst.	0,796 d. h. 31,4 Proz. fest. Subst.	0,049 d. h. 6,15 Proz. Ätherextrakt
IV.	2. V. 06 1000 cm alkalisch	1009,5	3,01—3,01	0,209	1,31 d. h. 43,5 Proz. fest. Subst.	1,37 d. h. 45,6 Proz. fest. Subst.	0,056 d. h. 4,08 Proz. Ätherextrakt
V.	6. V. 06 230 cm alkalisch	1009	3,01	—	—	—	—
VI.	25. VI. 06 16000 cm alkalisch	1009	3,35—3,37	0,260	1,622 d. h. 48,4 Proz. fest. Subst.	1,30 d. h. 38,8 Proz. fest. Subst.	0,036 d. h. 2,76 Proz. Ätherextrakt
VII.	4. I. 08. 17500 cm alkalisch	1011,3	2,78—2,82	0,250	1,60 d. h. 57,1 Proz. fest. Subst.	0,16 d. h. 5,7 Proz. fest. Subst.	Spuren
VIII.	12. II. 08 27000 cm alkalisch	1010,7	2,36—2,36	0,170	1,06 d. h. 45 Proz. fest. Subst.	0,039 d. h. 1,6 Proz. fest. Subst.	Spuren
IX.	7. III. 08 10000 cm alkalisch	1010,3	2,26—2,18	0,150	0,96 d. h. 43,2 Proz. fest. Subst.	0,127 d. h. 5,7 Proz. fest. Subst.	Spuren
X.	22. III. 08 15000 cm alkalisch	1010,4	2,27	0,180	1,13 d. h. 49,7 Proz. fest. Subst.	0,042 d. h. 1,8 Proz. fest. Subst.	Spuren
XI.	7. IV. 08 13000 cm alkalisch	1009,2	1,99	0,150	0,9 d. h. 45,2 Proz. fest. Subst.	0,090 d. h. 4,5 Proz. fest. Subst.	Spuren
XII.	28. IV. 08 19000 cm alkalisch	1012,1	nicht untersucht	0,180	1,14	nicht untersucht	
XIII.	31. V. 08 18500 cm alkalisch						
XIV.	26. VI. 08 13000 cm alkalisch	1010,2	2,19—2,2	0,170	1,08 d. h. 49 Proz. fest. Subst.		Spuren
XV.	9. VII. 08 7500 cm alkalisch	1010,5	2,28—2,28	0,200	1,25 d. h. 54,8 Proz. fest. Subst.		Spuren

Klassifikation der milchartigen Ergüsse“.

Zucker in Proz.	Chloride in Proz.	Phosphate in Proz.	Eigenschaften der Ergüsse (physikalische, chemische und mikroskopische)
nicht entdeckt	—	—	Die Farbe und die Konsistenz wie die der abgerahmten Kuhmilch, trennt sich nicht in Schichten und fault nicht beim Stehen; scheidet ein sehr spärliches, lockeres, geleeartiges Fibringerinnsel ab. Klärt sich nach wiederholtem (erschöpfendem) Durchschütteln mit Äther vollständig. Wird von Osmiumsäure in die schwarze Farbe, von Sudan III in die rote intensiv gefärbt. Ändert sich nicht vom bloßen Sieden, gibt aber mit ac. acet. einen reichlichen Bodensatz. Mikroskopisch: Eine Menge staubartiger Körnchen mit Brownscher Bewegung, vereinzelte Fettkügelchen, Erythro- und Leukocyten und Endothelzellen mit grobkörnigem Protoplasma.
nicht entdeckt	—	—	
0,05	—	—	
0,08	—	0,01	
0,08	—	—	
nicht entdeckt	—	—	
0,1	0,4	0,015	Der Farbe und Konsistenz nach wie Buttermilch, d. h. die Flüssigkeit von gelblich-weißem opaleszierenden Aussehen. Die Körnschen mit Br.scher Bew. und Fettkügelchen sind viel spärlicher. Einige weißliche Flocken. Fault schneller als die ersteren. Übrigens dieselben Eigenschaften wie bei I—VI.
0,13	0,43	0,011	Die Eigenschaften wie VII, mit dem Unterschiede, daß auch bloßes Sieden (ohne ac. acet.) einen Eiweißniederschlag zur Folge hat (zunehmende Trübung und Weiße); nach Filtrieren fast durchsichtige Flüssigkeit; die Körnchen und Fettkügelchen noch spärlicher.
0,07	0,48	0,009	Wie VIII.
0,1	0,45	0,009	Eine Beimischung der Rosafarbe infolge des verstärkten Blutgehalts.
0,11	0,35	0,01	Wie VIII.
0,1	0,48	0,01	Größere Beimischung der Rosafarbe als bei X (Blut). Übrigens wie X.
0,1	nicht untersucht		Bedeutend durchsichtiger als die letztgenannten, enthält aber viel mehr Flocken. Bildet beim Stehen eine Rahmschicht von 2 mm Dicke. Fault bedeutend schneller.
0,1	0,62	nicht bestimmbar	Opaleszìert schwächer als XIII.
nicht entdeckt	0,15	nicht bestimmbar	Opaleszìert noch schwächer; mäßiger Gehalt an Streptokokken, Eiter und Flocken.

Es ist auch unverständlich, wie Jousset bei der Erörterung der Erscheinungen der Transsudation und der Diapedese aus den Wurzeln des Chylussystems den einzig charakteristischen Bestandteil des Chylus — den fettigen Staub — vergessen konnte. Jousset konnte ja das Vorhandensein des letzteren — während der Verdauung — sogar in den kleinsten chylösen Wurzeln nicht in Abrede stellen; weshalb soll denn dieser Staub bei der „radikulären Lymphangitis" unbedingt innerhalb der Chylusgefäße bleiben, und könnte er nicht mit den Leukocyten in die Peritonealhöhle gelangen? Wenn die Erscheinungen der Diapedese ausschließlich durch die Aktivität der Leukocyten und nicht durch die Beschaffenheit der Gefäßwandungen bedingt sind, wozu hebt dann der Autor „die radikuläre Lymphangitis" hervor, die er ja auch anatomisch nicht nachzuweisen imstande war?

Wir denken, daß Jousset durch die eingehende, wenn auch in bedeutendem Maße abstrakte Ausarbeitung der Idee von G. de Mussy die Unhaltbarkeit derselben, d. h. die Unmöglichkeit nachgewiesen hat, die Herkunft der milchigen Trübung, sowohl der fettigen als auch der nichtfettigen Ergüsse, durch Leukolyse, folglich auch durch Cytolyse und Clasmatose (Theorien von Quincke, Letulle u. a. m.) zu erklären.

Also bleibt die einzig mögliche Quelle des emulgierten Fettes — der Chylus.

Schlußfolgerungen.

1. Eine sogar minimale (0,01 proz. bis 0,1 proz.) Beimischung von fein emulgiertem Fett des Chylus oder der homogenisierten Milch zu durchsichtigen Flüssigkeiten hat milchartige Trübung derselben zur Folge.

2. Das milchige Aussehen von jeder Art Höhlenergüssen wird durch das Vorhandensein von darin enthaltenem fein emulgierten Fett verursacht.

3. Es ist nicht bewiesen, daß das milchige Aussehen der Ergüsse von irgendwelchen anderen Stoffen, außer dem emulgierten Fett, abhängen könnte. Das Vorhandensein von emulgiertem Fett in den milchartigen Ergüssen ohne Beimischung von Chylus ist wenig glaubwürdig und jedenfalls nicht bewiesen.

4. Da der Chylus die einzig bekannte Quelle von fein emulgiertem Fett im Organismus vorstellt, so sind milchartige und opalescierende Ergüsse als chylös zu bezeichnen.

5. Die Bezeichnungen „chyliform" und „pseudochylös" sind als bestimmte pathogenetische Begriffe nicht zutreffend und überflüssig.

6. Die Ergüsse, die nicht emulgiertes, jedoch tröpfchenförmiges Fett enthalten, haben nicht das typische milchige Aussehen. Für sie ist es wünschenswert, die von Quincke vorgeschlagene Bezeichnung „adipös" beizubehalten.

VI. Über Relaxatio diaphragmatica. (Eventratio diaphragmatica.)

Von

Johannes Bergmann-Posen.

Inhaltsverzeichnis.

Literatur.

1. Appel, Zur Kenntnis der Eventratio diaphr. Inaug.-Diss. Greifswald 1911.
2. Arnsperger, Über Eventratio diaphr. Deutsch. Arch. für klin. Med. **93.** 1908.
3. — Die Röntgenuntersuchung der Brustorgane usw. Leipzig 1909.
4. Baetge, Zur Eventratio diaphr. mit elektrokardiographischen Untersuchungen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **110.** 1913.
5. Becker, Über Dexiokardie. Inaug.-Diss. Jena 1891.
6. Th. Becker, Röntgenuntersuchungen bei Hern. und Eventratio diaphr. Fortschritte a. d. Geb. d. Röntgenstr. **17.** 1911.
7. Beltz, Über Eventratio diaphr. Med. Klinik. **15. 16.** 1907.
8. — Ein Beitrag zur Differentialdiagnose zwischen Hern. und Eventratio diaphr. Münch. med. Wochenschr. **19.** 1910.
9. Benda, Vereinsbericht. Deutsche med. Wochenschr. **49.** 1902. Vereinsbeilage.
10. Determann, Vereinsbericht. Münchner med. Wochenschr. **18.** 1907. S. 634.
11. Doering, Über Eventratio diaphr. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **72.** 1907.
12. Eggeling, Der anatomische Befund in einem bekannten Fall von Eventratio diaphr. Münchner med. Wochenschr. **42.** 1912.
13. Eppinger, Allg. und spez. Pathologie des Zwerchfells. (Suppl. zu Nothnagel.) Wien und Leipzig 1911.
14. Falkenstein, Ein Beitrag zur Pathologie des Zwerchfells. Inaug.-Diss. Bonn 1904.
15. Fraenkel, Vereinsbericht. Deutsche med. Wochenschrift. **48.** 1902. Vereinsbeilage.
16. Franck, Über Zwerchfellinsuffizienz. Beitr. zur klin. Chir. **74.** 1911.
17. Giffin, The diagnosis of diaphragmatic hernia. Ann. of surg. **55.** 1912. S. 388—397. Zit. nach dem Zentralbl. für die ges. inn. Med. **1.** 1912. S. 559.
18. Glaser, Über Eventratio diaphr. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **78.** 1903.

19. Grosser, Über Zwerchfellhernien. Wiener klin. Wochenschr. **24.** 1899.
20. Günther, Vereinsbericht. Münchner med. Wochenschr. **8.** 1910.
21. Guttmann, Über einen Fall von Hern. diaphr. Deutsche med. Wochenschr. **14.** 1884.
22. Haase, Vereinsbericht. Berliner klin. Wochenschr. **9.** 1913. S. 425.
23. Haudek, Ein radiol. diagn. Fall von traumat. Zwerchfellhernie. Wiener klin. Wochenschr. **48.** 1912.
24. Hellin, Über Zwerchfellähmung nach einseitiger Phrenicusdurchschneidung. Deutsche med. Wochenschr. **31.** 1912.
25. Hertwig, Elemente der Entwicklungslehre. Jena 1904.
26. Herz, Zur Diagnostik der Zwerchfellhernie. Münchner med. Wochenschr. **40.** 1905.
27. — Zur Diagnose der Eventratio diaphr. Wiener klin. Wochenschr. **47.** 1907.
28. Heß, Über den Zwerchfellreflex und die Zwerchfellinnervation. Münchner med. Wochenschr. **36.** 1906.
29. — Über Eventratio diaphr. Deutsche med. Wochenschr. **49.** 1906.
30. Hildebrand und Heß, Zur Differentialdiagnose zwischen Hernia diaphr. und Eventratio diaphr. Münchner med. Wochenschr. **16.** 1905.
31. — Eventratio diaphr. im Röntgenbild. Physikal.-med. Monatshefte. **11.** 1905.
32. Hirsch, Zur klinischen Diagnose der Zwerchfellhernie. Münchner med. Wochenschrift. **29.** 1900.
33. Höst, Dextrokardi. Norsk Magazin f. Lägevidenskaben. **72.** 1911. Nr. 4. Ref. im Zentralbl. f. allg. Path. **20.** 1911. S. 928.
34. Hoffmann, Vereinsbericht. Münchner med. Wochenschr. **17.** 1905.
35. — Über die moderne Therapie der chronischen Herzkrankheiten. Berliner klin. Wochenschr. **14.** 1906.
36. — Vereinsbericht. Deutsche med. Wochenschr. **24.** 1906. S. 982.
37. — Über rudimentäre Eventration. Münchner med. Wochenschr. **8.** 1907.
38. Holzknecht, Die röntgenologische Diagnostik der Erkrankungen der Brusteingeweide. Hamburg 1901.
39. Jamin, Der Einfluß der Phrenicusreizung beim Menschen nach Röntgenuntersuchung. Festschrift f. J. Rosenthal. II. Leipzig 1906.
40. Kienböck, Ein Fall von Zwerchfellhernie mit Röntgenuntersuchung. Zeitschr. f. klin. Med. **62.** 1907.
41. Königer, Zur Differentialdiagnose der Zwerchfellhernie und des einseitigen idiopath. Zwerchfellhochstandes. Münchner med. Wochenschr. **6.** 1909
42. Kraus, Vereinsbericht. Deutsche med. Wochenschr. **14.** 1913.
43. Krause, Kongreßbericht. Münchner med. Wochenschr. **14.** 1913.
44. Ladebeck, Über Hern. diaphr. und Hochstand des Zwerchfells. Inaug.-Diss. Leipzig 1907.
45. Leichtenstern, Zur Diagnose der Hern. diaphr. Berliner klin. Wochenschr. **40.** 1874.
46. Lotze, Über Eventratio diaphr. Deutsche med. Wochenschr. **40.** 1906.
47. Malkow, Eventratio diaphr. Russk. Wratsch. **51.** 1912.
48. Motzfeld, Über Eventratio diaphr. Deutsche med. Wochenschr. **7.** 1913.
49. Naunyn, Vereinsbericht. Münchner med. Wochenschr. **31.** 1904. S. 1413.
50. Neumann, Über den Volvulus des Magens. Deutsche Zeitschr. f. Chir. **85.** 1906.
51. Otten und Schefold, Beitrag zur Differentialdiagnose zwischen Eventr. und Hern. diaphr. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **99.** 1910.
52. Ravn, Über die Bildung der Scheidewand zwischen Brust- und Bauchhöhle in Säugetierembryonen. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1889. Heft 3 u. 4.
53. Reuß, Hern. diaphr. oder einseitiger Zwerchfellhochstand? Deutsche med. Wochenschr. **16.** 1913.
54. Risel, Vereinsbericht. Münchner med. Wochenschr. **18.** 1907.
55. Saar, Vereinsbericht. Deutsch. med. Woch. **6.** 1913.
56. Scheidemandel, Zur Röntgendiagnostik der Eventratio diaphr. Münchner med. Wochenschr. **40.** 1912.

57. Schmit, Ein Fall von vollständiger Agenesie beider Lungen. Virchows Arch. **134.** 1893. Heft 1.
58. Scholz, Ein Beitrag zur Kenntnis der Hern. diaphr. congen. Berliner klin. Wochenschr. **8.** 1911.
59. Seefeld, Der Stand des Zwerchfells bei Gesunden und Emphysematikern. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. **15.** 1910. Heft 3.
60. Stauder, Vereinsbericht. Münchner med. Wochenschr. **51.** 1905.
61. Stintzing, Vereinsbericht. Ebenda. **36.** 1912.
62. Struppler, Über den physik. Befund und die neueren klin. Hilfsmittel bei der Diagnose Zwerchfellhernie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **70.** 1901.
63. Thoma, 4 Fälle von Hern. diaphr. Virchows Arch. **88.** 1882.
64. Uskow, Über die Entwicklung des Zwerchfells, des Perikardiums und des Cöloms. Arch. f. mikr. Anat. **22.** 1883.
65. Waldeyer, Über die Beziehungen der Hern. diaphr. zur Entwicklungsgeschichte des Zwerchfells. Deutsche med. Wochenschr. **14.** 1884.
66. Widenmann, Zur Kasuistik der Zwerchfellhernie beim Lebenden. Berliner klin. Wochenschr. **11.** 1901.
67. Wieting, Über die Hern. diaphr. Deutsche Zeitschr. f. Chir. **82.** 1906.
68. Winternitz, Vereinsbericht. Münchner med. Wochenschr. **21.** 1907.
69. — Vereinsbericht. Ebenda. **31.** 1907.

Wenn in dem Raume, in dem sonst Brustorgane liegen, sich Baucheingeweide befinden, so sind zwei Möglichkeiten zur Erklärung vorhanden: 1. die Bauchorgane können durch einen Schlitz im Zwerchfell (Zw.) in die Brusthöhle getreten sein, es liegt also ein Zwerchfellbruch, eine Hernia diaphragmatica (H. d.) vor, oder aber 2., das Zw. hat sich ganz oder teilweise stark gedehnt, bildet eine noch mehr als gewöhnlich nach oben zu ausgebuchtete Kuppel, in deren Höhlung Magen, Darm usw. Platz finden. Man bezeichnet diesen Zustand fast allgemein als Eventratio diaphragmatica. Jeder empfindet indes, daß dieser von Cruvelhier herstammende Ausdruck schief ist. Eine Eventratio ist eine Verlagerung der Bauchorgane aus der Bauchhöhle heraus, das ist aber hier doch gar nicht der Fall. Die Bauchhöhle ist dadurch vergrößert worden, daß das Zw. oder Teile desselben sich nach oben zu gedehnt haben, und so sind von verschiedenen Autoren andere Bezeichnungen vorgeschlagen worden. Bereits Leichtenstern gebraucht dafür den Namen Zw.-Hochstand, und dasselbe Wort wählen neuerdings Ladebeck und Scholz, während Königer noch das Adjektiv „idiopathisch" hinzufügt. Doch darunter versteht man jetzt wohl allgemein etwas anderes: Zw.-Hochstand ist ein Höhertreten des Diaphragmas, ohne daß an diesem Muskel selbst eine krankhafte Veränderung nachweisbar wäre. Nach Eppingers Schema kommt es bei folgenden Zuständen vor: 1. gesteigertem Abdominaldruck (Ascites, Tumoren, Meteorismus, auch Gravidität); 2. gesteigertem Lungenzug, a) bei Schrumpfung (Cirrhose, Pleuraschwarte [Williamsches Phänomen!]), b) Bronchialstenosen; 3. vermindertem Zw.-Tonus (Lähmung oder Parese); 4. zu schmaler, unterer Thoraxapertur. Man wird also besser nach einer andern Benennung suchen. Giffin schlägt Elevation vor; doch auch das scheint uns nicht geeignet zu sein. Eine „Erhebung" des Zw. kommt doch schon bei der Atmung vor. Besser ist schon Insuffizienz, die Bezeichnung, die Franck gebraucht. Am besten scheint

uns aber der Name Relaxatio diaphragmatis (R. d.), Zw.-Erschlaffung, nach Wieting, zu sein. Dieser Ausdruck stimmt wirklich mit der uns beschäftigenden Veränderung überein und soll im folgenden stets gebraucht werden. — Übrigens erwächst dem Worte Eventratio ein Verteidiger in Eppinger, der wegen des pathologisch-anatomischen Befundes in der Benennung „idiopathischer Zw.-Hochstand" vorzieht.

Es ist vielleicht nicht unwichtig, darauf hinzuweisen, daß das Zw. in unseren Fällen nur gedehnt ist, nie aber eine nicht physiologische Öffnung auch nur in einer seiner drei Schichten: Pleura, Muskelsehnenplatte, Peritoneum haben darf. Praktisch in Frage kommt nur die Durchtrennung des ganzen Zw. oder der Muskelsehnenschicht; dann bilden die beiden serösen Häute einen Bruchsack um die in die Brusthöhle verlagerten Baucheingeweide, und wir nennen diese Art von Brüchen echten Zw.-Bruch — Hernia diaphragmatica vera —, im Gegensatz zu der zuerst erwähnten Möglichkeit, dem unechten Zw.-Bruch — H. d. spuria. Dieser ist bei weitem am häufigsten von den uns beschäftigenden Krankheiten. Dann kommt der unechte Zw.-Bruch, während die R. d. nur in wenigen Fällen sichergestellt ist. Nach Guttmann sind 90 Proz. wahre, 10 Proz. falsche Zw.-H., Grosser kennt 40 wahre und 385 falsche Zw.-H., wobei zu bemerken ist, daß er 8 hier nicht mitgerechnete Fälle von R. d. zu den falschen Zw.-H. rechnet. Struppler erwähnt nur, daß 500 Fälle von H. d. bekannt sind, während es nach Wieting 44 echte Zw.-H. gibt. Dagegen kennt der älteste, der in Betracht kommenden Autoren, Thoma, nur 7 Fälle von R. d., der nächste, Grosser, 8, ebensoviel Doering, einen mehr hat Fränkel zu verzeichnen; 12 führt Lotze an, 10 Beltz. Arnsperger nennt 11 Fälle, rechnet außerdem die Fälle Kienböck, Herz und Struppler zur R. d. Als letzter erwähnt Eppinger 17 Fälle, zu denen noch 3 eigene kommen. Von diesen war eine rechtsseitige R. d., bisher die einzige! Bemerkt muß jedoch werden, daß bei dieser Zahl außer dem Tennantschen, auch sonst dazu genommenen Fall (es lag hier nur eine Ausbuchtung der hinteren zwei Drittel des Zw. bis zur 2. Rippe vor, während das vordere Drittel normal war) noch die Fälle von Bohn und Bromann sind. Bei diesem letzten (s. Zieglers Beiträge. 27. 1900. S. 371) bestand ein Divertikel, in dem ein Lipom lag, bei dem Bohnschen (zitiert nach Birch-Hirschfeld, Lehrbuch der pathologischen Anatomie. 1876. S. 857) war eine trichterförmige Ausbuchtung des sehnigen Teils bis herauf zur 3. Rippe (R.). Darin befanden sich Milz, Dünndarm und Coecum. — Wir halten außer den 16 durch Sektion erhärteten Fällen von R. d. nur 6 für zweifellos erwiesen.

Um uns genauer mit der Klinik der Relaxatio diaphragmatica beschäftigen zu können, ist es notwendig, die bisher beschriebenen Fälle kennen zu lernen. Es sei also zunächst gestattet, die betreffenden Krankengeschichten, soweit sie uns interessieren, kurz zu wiederholen. Wie wir noch sehen werden, ist die Differentialdiagnose zwischen Relaxatio diaphragmatica und Hernia diaphragmatica sehr schwierig, zuweilen unmöglich. Es müssen daher auch Fälle von sicherer Hernia diaphragmatica gebracht werden, wenn sie mit dem zur Behandlung stehenden Thema

zusammenhängen. Da andererseits uns hauptsächlich die klinischen Erscheinungen der Relaxatio diaphragmatica beschäftigen sollen, können wir die älteren, zufällig bei Sektionen gefundenen Fälle fortlassen. Es sind dies folgende: 1. Meckel, Dissertatio de hernia diaphragmatica. Halle 1819, 2. Pyl, Aufsätze und Beobachtungen aus der gerichtlichen Medizin, 3. Froriep, Kleines Repetitorium, 1837, 4. Cruvelhier, Traité d'anatomie path. génerale, 1. S. 619, 5. Howald Marsh, Lancet 1867, 6. Tennant, Partial atrophy of the diaphragma, Edinbourgh Med. Journ., Juli 1894 (zit. nach Lotze).

Wenn wir bei unserer Besprechung die zeitliche Reihenfolge beibehalten, so stoßen wir in der Literatur zunächst auf die von Thoma beschriebenen Fälle.

1. Leiche eines 75 jährigen Mannes, bei dem folgende Diagnose festgestellt wurde: Eventratio diaphragmatica sinistra, Dislokation des Herzens nach rechts (r.), Difformität beider Lungen, Hernia inguinalis sinistra, Operation einer eingeklemmten Hernia cruralis dextra mit Entfernung des Bruchsacks, Hernia interna pelvis minoris, Peritonitis acuta septica, Oedema pulmonum. — Der genauere Befund ist folgender: Die r. Zwerchfellkuppe steht an der Verbindungsstelle des knöchernen und knorpeligen Teils der 5. Rippe (R.). „Unmittelbar vom Lig. suspensorium hepatis biegt das Zwerchfell (Zw.) mit einem scharfen Rande nach oben und bildet eine weite kuppelförmige Aussackung nach oben." Deren höchster Teil lag in der Höhe des 3. Intercostalraums (I.-R.). Der Sack legt sich der hinteren, seitlichen und vorderen Brustwand und dem Herzbeutel an, enthält den gedehnten Magen, die Milz, ein Stück Kolon und den l. Leberlappen, der nach aufwärts geschlagen ist und der Zw.-Kuppe anliegt. Diese besteht aus Pleura, Peritoneum und einer mittleren Lamelle, „welche aus sehr langgezogenen, sehnig glänzenden Fasern besteht, die zwar meist nur eine schleierähnlich durchbrochene Membran bilden, aber doch ein außerordentlich festes Gefüge besitzen". Nach hinten und nach beiden Seiten geht sie in Muskulatur über, nach vorn zu sind nur sehr wenig Muskelfasern. Der Ansatz am Rippenbogen (R.-B.) ist wie derbes, sehniges Bindegewebe. Die r. Hälfte ist annähernd normal. Die Grenze nach der Aussackung hin ist sehr scharf, da das straff gespannte Lig. suspens. die r. Hälfte in normaler Lage erhält. — Die Milz ist groß, auch der Magen, dessen Fundus fast allein den Zwerchfellsack ausfüllt. Der längste Durchmesser verläuft steil von oben l. nach unten r. und beträgt 26 cm. Die große Kurvatur legt sich am Zw. und Mesokolon an. Der bereits erwähnte l. Leberlappen ist verhältnismäßig klein, flach, zungenförmig und von einer schmalen Bindegewebsleiste umgeben. Die Herzspitze liegt nur wenig höher als die Wurzel des Processus xiphoideus und ziemlich genau in der Medianlinie (Med.-L.). Das Herz ist klein, das Foramen ovale offen, aber durch seine Randleisten gedeckt. Während die r. Lunge ziemlich normal ist, ist die l. unregelmäßiger, kleiner, besonders der Unterlappen, dessen Höhe beträchtlich vermindert ist. Die Vorderspitze ragt nur etwas über die Seitenlinie. Der Oberlappen ist größer als normal und ragt weiter nach r. Das Gewebe ist durchaus lufthaltig, stark durchfeuchtet und namentlich unten blutreicher. Es besteht keine Kompression, dagegen vorn ein leichtes Emphysem. — In bezug auf die übrigen sehr interessanten Einzelheiten muß auf den Originalaufsatz verwiesen werden.

2. Leiche eines 29 jährigen Mannes, dessen r. Brustseite sehr stark eingezogen erscheint, besonders unten. Im 5. I.-R. in der r. Seitenlinie befindet sich eine enge Fistelöffnung, aus der wenig mißfarbener Eiter hervortritt. Unterer Rand des r. Leberlappens steht sehr tief, der l. ist nach oben gedrängt. Ansatz des Lig. suspens. an der Leber nach l. bis über die Med.-L. verschoben. Die l. Zw.-Hälfte bildet eine stark gewölbte Kuppe, deren höchster Rand bis zum 3. I.-R. ragt. Die r. steht beträchtlich tiefer als normal, ist etwas faltig und nach l. verzogen. Abgesehen von einer geringen, fast bis zur Kuppe reichenden Dehnung der linken Portio costalis ist die Konfiguration des Zw. normal. In der Kuppe liegt der Magen (mit ziemlich

großem Fundus), die Milz und Teile des Colon transversum. Die r. Lunge ist etwas nach oben und hinten gezogen und überall sehr fest verwachsen. Nur vorn unten befindet sich eine flache Höhle zwischen Lunge und Costalwand. Dort mündet die Fistel und ein 10 cm langer Gang, der nach oben zwischen Lunge und Wirbelsäule führt. Die Wandungen bilden sehr derbe Narbenmassen. Die r. Lunge ist sehr klein, der obere Teil von Bindegewebssträngen durchzogen. Die übrigen Teile, besonders unten, sind luftleer, blutreich und feucht. Oben sind einige Bronchialzweige erweitert und mit Käse gefüllt. Das Herz ist stark nach r. verdrängt und steht mehr senkrecht. Die Spitze liegt r. von der Med.-L. Die l. Lunge ist ziemlich groß. Der vordere Rand reicht über die Med.-L. nach r. Dort ist starkes Emphysem, sonst mittlerer, am Rande verminderter Luftgehalt. Die ganze Lunge ist stärker durchfeuchtet, die unteren Ränder blutreicher als normal. — Von den übrigen Veränderungen ist hochgradige amyloide Degeneration vieler Organe zu verzeichnen.

3. Wir kommen nun zum Fall Struppler, der zwar als H. d. beschrieben ist, von Arnsperger jedoch als R. d. aufgefaßt wird.

Es handelt sich um einen 26jährigen Schlosser, der vor 6 Jahren 13 m tief auf die l. Seite gestürzt war und sich außer einer Fraktur des l. Vorderarms eine solche zweier Rippen in der Magengegend zugezogen hatte. Er erbrach in der nächsten Zeit fast alles, und zwar wurde nach 2 bis 3 Minuten alles wieder heraufgewürgt, was besonders wichtig für die Diagnose nach Trauma sein soll. Das Epigastrium war sehr hart; dort waren ziehende Schmerzen. Kein Fieber, keine Verstopfung. Allmählich trat Besserung ein, der Patient arbeitete schon wieder 3 Wochen, als 13 Wochen nach dem Unfall 15 bis 25 Minuten nach Zufuhr von Flüssigkeiten gurrende und plätschernde Geräusche in der l. Seite bis zur Höhe der Mamille, auch in der mittleren Ax.-Linie auftraten. Dann trat saures Aufstoßen und Gefühl von Völle ein, Erbrechen jedoch nur nach Alkohol oder zu reichlicher Mahlzeit. Der Kranke wird schnell satt, muß aber öfters essen. Keine Dysphagia paradoxa, doch noch andere Beschwerden. Der Patient war deswegen 13mal im Krankenhaus und wurde 19mal l. unten und seitlich punktiert. Es wurden folgende Diagnosen gestellt: Pleuritis, Pneumo- und Pyopneumothorax, Zwerchfellhochstand, einmal auch Möglichkeit einer H. d. — Status bei der Aufnahme: In Bettruhe keine Dyspnoe oder Cyanose. Thorax gut gewölbt, alte Fraktur der 7. und 8. l. R. — L. Thoraxhälfte etwas weiter als die r. Exkursionen l. stärker als r. Kein Nachschleppen. Spirometrische Messungen ergaben eine Vitalkapazität von 3750 ccm bei leerem Magen, von 3100 bis 3250 ccm nach Trinken von 700 g Milch. Die Lungengrenzen waren r. normal und verschieblich. L. war die hintere untere Grenze am 8. Brustwirbeldorn anscheinend etwas verschieblich. Abwärts relative Dämpfung mit tympanitischem Beiklang. Die Grenze ändert sich manchmal bei Lagewechsel. Die Dämpfung ist nach dem Essen stärker, wird schwächer oder schwindet in Knieellenbogenlage. Links vorn unter der Clavicula ist der Schall hypersonor, im 2. und 3. I.-R. tympanitisch, manchmal auch relativ gedämpft mit Tympanie. Kein Schallwechsel. Stimmfremitus l. vorn unten gut, l. hinten unten nur sehr wenig abgeschwächt. Von der Mitte der l. 4. Rippe ab nach abwärts hoher tympanitischer Schall, allmählich in tiefen tympanitischen Darmschall übergehend. Nach Trinken Dämpfung im 4. und 5. I.-R. Das Littensche Phänomen ist rechts sehr deutlich, l. fehlt es. Während das vesiculäre Atmungsgeräusch sonst normal ist, ist es l. hinten unten abgeschwächt, auch hört man l. vorn vom 2. I.-R. ab verschiedene Plätschergeräusche. Bei Stäbchenplessimeterperkussion hört man l. vorn zwischen dem 2. und 5. I.-R. Metallklang von verschiedener Höhe in wechselnden Bezirken, Sukkussion auf 3 bis 4 m hörbar. Spitzenstoß nicht fühlbar, l. keine Herzfigur, dagegen r. vom Sternum. Dort sind auch die reinen Herztöne zu hören. Der Puls ist regelmäßig, mittelvoll, 52 bis 68. Die Magengegend ist eingesunken. Der Magen ist 65 bis 70 Minuten nach dem Probefrühstück leer. Die Leber reicht l. nicht so weit wie normal. Sonst o. B. — Wurde der Magen aufgebläht oder 1400 g Milch getrunken, so wurde die l. Thoraxhälfte weiter, die Atemnot, der Schweiß, die Angst nahmen zu. Die Regio epigastrica wurde nicht vorgewölbt. Beim Einblasen war das Geräusch am lautesten im 3. und 4. I.-R. Wurde sehr kaltes Wasser getrunken, so trat Kältegefühl in der mittleren

l. Brustgegend auf. Die Sonde konnte nur ganz allmählich eingeführt werden, am besten vom Patienten selbst. 54 bis 56 cm von der Zahnreihe trat äußerst heftiger Brechreiz und Cyanose auf. Nach 12stündigem Fasten wurde ein hoher Einlauf gemacht. 1 bis 2 Minuten nachher hörte man in der l. Brusthälfte Rieseln und Gurren, und der Kranke hatte das Gefühl, als ob er getrunken hätte. — Im Röntgenbilde sah man zeitweise eine scharfe nach oben gewölbte Bogenlinie in der l. Brusthälfte, darunter einen hellen Raum. Bei der Gastrodiaphanie mit dem Einhornschen Apparat verschwand nach 27,5 cm das Licht dauernd. (Folglich muß der Magen zentral gelegen und von Netz und komprimierter Lunge umgeben sein.)

4. Der nun folgende Fall Doering ist die 1. klinisch beobachtete R. d.

Es handelt sich um einen 60jährigen Arbeiter, der angeblich stets gesund war, insbesondere nie Atembeschwerden gehabt hat. Er war auch Soldat und hat schwer arbeiten können. Seit 6 Wochen ist er krank; es quält ihn eine täglich sich steigernde Atemnot. Die Füße schwellen an, in den letzten Tagen auch die Bauchhaut. — Status: Kleiner, schwächlicher Mann, starke Cyanose. Thorax etwas faßförmig, symmetrisch. Atmung oberflächlich, vielleicht leichtes Zurückbleiben der Thoraxpartie l. unten, etwa vom Schulterblattwinkel nach abwärts. Von vorn ist kein Unterschied in der Atmung zu bemerken. Kein Litten. L. v. bis zum unteren Rand der 3. R. leicht gedämpfter Lungenschall, darunter laute Tymp. L. h. bis zum 4. B.-W.-Dorn Lungenschall mit leichter Tymp., darunter Schachtelton. R. keine wesentliche Änderung. R. im 4. I.-R. 1 Finger innerhalb der Mamillarlinie (M.-L.) ist Pulsation zu sehen. Herzdämpfung: l. ein Finger außerhalb vom l. Sternalrand, r. von der Ansatzstelle der 3. R. am Sternum aus über die Mamille schräg nach unten außen zur Knochenknorpelgrenze der 6. R. Nach unten liegt die Leberdämpfung. L. v. abgeschwächtes reines Vesiculäratmen, ebenso l. h. bis zum 4. B.-W., darunter lautes Gurren, Kollern, Plätschern. R. Atmen normal. Über der Pulsation dicht neben dem Sternum hört man 2 Töne, von denen der 2. stark akzentuiert ist. Puls klein, weich, 80. Sonst o. B. — Der Patient starb am 2. Tage im Kollaps. Die Sektion ergab folgendes: Die r. Zw.-Kuppe steht am unteren Rande der 6. R. L. biegt das Zw. unmittelbar am Lig. suspens. steil nach oben und bildet einen großen häutigen Sack. Dessen obere Kuppe steht vorn am oberen Rand der 3. R., hinten 2 Finger unter der Spin. scap. Herzgrenze l. am l. Sternalrand, der Zw.-Ausbuchtung anliegend. Die Herzspitze, vom r. Ventrikel gebildet, steht nach l. ziemlich genau in der Med.-L. am Ansatz der 6. R. Muskulatur des r. Ventrikels stark hypertrophisch, 1,5 cm dick, Ventrikel sehr groß. Muskulatur des l. Ventrikels 2 cm dick, Ventrikel sehr klein. Aorta o. B. Pulmonaläste für beide Lungen sehr weit. L. Lunge dreilappig, liegt im hinteren oberen Teil der Pleurahöhle. Keine Verwachsungen. Durchmesser vertikal 14 cm, frontal 12 cm, sagittal 6 cm. Oberlappen durchweg lufthaltig, an der Spitze Emphysem. Gewebe normal, keine Kompression. Mittellappen v. lufthaltig, h. fast luftleer, ziemlich starke Pigmentation, h. stellenweise schiefrig induriert. Keine Kompression oder Atelektase. Unterlappen oben lufthaltig, reichlich pigmentiert, stellenweise schiefrig induriert. Die unteren Teile ziemlich stark ödematös, aber weniger lufthaltig, keine Kompression. In der Zw.-Kuppe liegt ein Teil des Magens, ein Stück Kolon sowie ein großes Paket ziemlich stark gefüllter Darmschlingen. Leber klein, besonders der l. Lappen, sehr tiefe Trennungsfurche zwischen beiden Lappen. Die Leber ist deutlich von l. nach r. zusammengedrückt und weist auf ihrer Oberfläche 5 tiefe, fast senkrecht zu den Rippen stehende Furchen auf. Das Gewebe ist braunrot-atrophisch. Das Zw. war mit Peritoneum und Pleura lückenlos bekleidet, dazwischen lag eine lückenlose Schicht glänzend derben Bindegewebes, in das besonders nach den Ansatzstellen zu Muskelbündel eingelagert waren. Mikroskopisch bestand derselbe Befund. Reste von Muskelfasern waren in den unteren 2 Dritteln der Zw.-Höhe nachweisbar.

5. Der nächste Fall ist insofern von Bedeutung, als hier zum ersten Male die R. d. während des Lebens erkannt wurde, jedoch nicht infolge von Untersuchungen und Überlegungen, sondern durch eine durch die falsche Diagnose H. d. veranlaßte Operation. Allerdings war hier von einem Untersucher eine R. d. angenommen worden, auf Grund der klinischen Untersuchung ließ man aber diese Diagnose fallen

Der Kranke soll 4mal Pleuritis gehabt haben. Mit 22 Jahren, im 3. Jahre seiner Militärzeit, hat er deswegen 3 bis 4 Monate im Lazarett gelegen und wurde dann entlassen, da er noch immer Zeichen von Brustfellentzündung darbot. Der Befund war damals dem später von Widenmann erhobenen sehr ähnlich. Insbesondere wird bemerkt, daß die Ärzte damals uneinig über die Lage des Spitzenstoßes waren. Im August 1891 bekam er plötzlich sehr heftiges Erbrechen, fast keine Nahrung blieb. Nach 6tägigem Erbrechen wurde er ins Krankenhaus aufgenommen. Die Sondierung war nicht möglich. Im Sommer 1895 bekam der Kranke unvermittelt heftige Stiche l., dazu eine leichte Ohnmacht. Am 2. II. 1901 wurde dem nunmehr 48jährigen Mann plötzlich sehr übel, er glaubte sich übergeben zu müssen. Auf einmal kam ihm ein dunkler Blutstrahl aus dem Munde, und er wurde in die Charité gebracht. Bei der Aufnahme hatte er, wie Widenmann berichtet, nur ein stechendes, ziehendes Gefühl in der l. Brustseite, atmete ruhig und langsam, hatte weder Husten noch Auswurf, aß bald mit Appetit. Der Puls war leicht beschleunigt. Thorax voll und kräftig gebaut, l. o. v. stärker als r. vorgewölbt, l. unten leicht eingefallen, dort geringes Zurückbleiben, sonst gute Ausdehnung (88 bis 93,5 cm, davon 3 cm r., 2,5 cm l.). Umfangsdifferenz 0,5 bis 1,5 cm r. mehr als l. Epigastrium l. etwas mehr eingesunken als r. R. Lunge o. B. L. vorn bis zur 2. R. Lungenschall, bis zur 4. R. Übergang in sonore Tymp. Hinten l. voller Schall, nimmt nach unten Paukenton an, lateral vom Angulus scap. hochtymp. Schall. Neben der Wirbelsäule vom 9. B.-W.-Dorn Dämpfung, die bogenförmig zur oberen Milzgrenze abfällt. Die Atmung ist vesiculär, l. o. bis zur 3. R. schwach, bis zur 5. R. nur Andeutung, hinten bis zum Ang. scap. ziemlich gut, aber leiser als r. In der Dämpfung hinten unten ganz feines, fernklingendes, unbestimmtes Atmen, in der Gegend des Ang. scap. öfters metallisch klingend. Vorn vom 3. I.-R., hinten von der Mitte der Fossa infraspinata ab Darmgeräusche und metallische Phänomene usw. Öfters besonders nach den Mahlzeiten Sukkussion. Die Stäbchenplessimeterperkussion ergibt keine deutlichen Grenzen des Hohlraums, nur am l. Skapularrand mitunter Metallklang. Herzdämpfung im Liegen: oberer Rand der 5. r. R. am Sternalansatz, r. Sternalrand, nach r. bogenförmig bis zur r. Parasternallinie. Sie ist sehr beweglich, beim Aufstehen reicht sie bis zum l. Sternalrand, bei l. Seitenlage 1½ Finger darüber hinaus, bei r. bis auf ein Finger an der r. M.-L. Herztöne am lautesten am r. Sternalrand. Magen o. B. 2. Schluckgeräusch fehlt gewöhnlich. Sonst o. B. Auch die hintere Dämpfung ist sehr veränderlich; in Knieellenbogenlage verschwindet sie. Da sie ganz unabhängig von der Nahrungsaufnahme ist, ist es wahrscheinlich der l. Leberlappen, der durch den Defekt getreten sein soll. Der Verfasser vermutet, daß in dem später zu besprechenden Fall Schneider das gleiche vorliegt. Bei Magenaufblähung wölbt sich das Epigastrium nie vor, doch steigt die Tymp. einen I.-R. höher, ebenso auch das Plätschergeräusch. Deshalb Vorstellung in der Klinik mit der Erklärung: Magen ganz in der Pleura, Schlitz im Zw. h. l. Auf allen in 3 Sitzungen aufgenommenen Röntgenbildern sieht man eine nach oben gewölbte Bogenlinie, die bis zum 2. bis 4. I.-R. emporsteigt. „In dem Binnenraum ragt ein teilweise zweischenkliger linienförmiger Schatten, welcher die Grenzlinie des vorderen und hinteren Raumes des nach oben geschlagenen Magens darstellen dürfte.“ Eine mit Pulverschrot und Zinkstaub gefüllte Sonde steigt bogenförmig von der Wirbelsäule bis zur l. Skapularlinie, schlägt sich dann im 10. I.-R. nach oben um und rollt sich auf. Bei der 2. Röntgendurchleuchtung sah man die Kuppel sich bewegen. Grunmach glaubte daher, eine R. d. vor sich zu haben. Der Patient wurde gebessert entlassen, fand aber im Juli 1902 wegen Blutbrechens, Appetitlosigkeit und Brustschmerzen l. Aufnahme ins Urbankrankenhaus. Der Befund ist nach Glaser im wesentlichen derselbe, nur wäre vielleicht zu erwähnen, daß die Stäbchenplessimeterperkussion an der tymp. Stelle positiv ist. Der Pectoralfremitus ist h. und v. abgeschwächt. Beim Aufblähen des Magens wölbt sich das Epigastrium l. vor, doch nicht so stark wie sonst. Beim Trinken wurde die Tymp. kleiner. Das Littensche Phänomen fehlt l. Die Röntgenaufnahme zeigt wieder die typische Bogenlinie. Glaser glaubte, daß der Magen mit der großen Kurvatur nach o. verlagert sei und sich zipfelförmig nach unten verjünge. Obwohl vom 2. IV. bis zum 13. VIII. kein Erbrechen mehr auftrat, wurde doch Incarceration einer H. d.

angenommen, und Körte wollte daher den Magen reponieren und den Schlitz im Zw. nähen. Die Operation fand am 16. VIII. statt und verlief folgendermaßen: Schnitt in der Linea alba vom Schwertfortsatz bis zum Nabel. Eröffnung der Bauchhöhle. Unter pfeifendem Geräusch tritt beim Atmen Luft ein und aus. Magen ungewöhnlich hoch. L. Zw.-Kuppe voller Darmschlingen, die mit Gazekompressen nach oben gehalten werden. Durch Zug am Colon transversum kommt der Magen in Sicht; er ist normal. Das Duodenum liegt r. von der Wirbelsäule. Mehrmaliges genaues Abtasten der l. Zw.-Hälfte, die ungewöhnlich hoch steht. Die Hand kommt bis zur Mamille. Magen sehr steil, große Kurvatur l. unten. Magen oben fixiert, läßt sich nur wenig herabziehen. Milz sehr hoch oben. Keine Öffnung im Zw. Der l. Leberlappen ist sehr klein; er überragt kaum den Mittellappen. Das Lig. suspens. liegt ungefähr in der Parasternallinie. Herz zu fühlen. Ausspülung mit heißem Wasser. Naht. Gute Heilung. Die Beschwerden sind angeblich gebessert. — Der Kranke starb bald danach an Zungenkrebs und wurde seziert. Dabei fand sich, daß die l. Zw.-Kuppe beinahe den unteren Rand der 3. R. erreichte; die r. stand an der 5. R. Das l. Hypochondrium war stark erweitert, der Magen oben fixiert, abnorm hoch. Außer ihm waren dort noch Dünndarmschlingen. Bei der Aufblähung nahm der Magen fast 3/4 des ganzen l. Brustkorbs ein. Das Zw. stand dabei an der 2. R. Das Herz lag zwischen dem l. Sternalrand und der r. M.-L. Beide vorderen Lungenränder waren gebläht und berührten die Med.-L. Der l. sichtbare Teil gehört dem Oberlappen; der Unterlappen ist nach oben verschoben, etwas kollabiert und ohne Verwachsungen, während die r. Lunge miteinander und der Pleura verwachsen war. Die l. Zw.-Kuppe war sehr schlaff und völlig häutig, so daß die Darmschlingen durchschienen. — Am 3. XI. 1902 sprachen Fränkel und Benda über den Fall im Verein für innere Medizin. Benda zeigte auch die Präparate. Die Muskulatur der l. Seite ist vollkommen angelegt, nur weiß, bloß das l. Crus mediale, das den Hiatus aorticus umkreist, ist rot, während das r. weiß ist. Mikroskopisch fand man an Stelle der Muskelfasern parallele Stränge von runden Fettzellen. Der l. Nerv. phrenicus hatte ganz wenig verschmälerte Fasern, die aber einen Deckmantel hatten. Er war sonst, wie auch sein Kern, völlig normal. Die anatomische Diagnose lautete also: lipomatöse Pseudohypertrophie, wonach also eine idiopathische Muskelerkrankung vorgelegen haben soll.

6. Wenn wir die Zeit der richtigen Diagnosenstellung als maßgebend für die Reihenfolge betrachten, so müssen wir uns jetzt mit dem Fall Schneider beschäftigen. Es ist dies der interessanteste und bekannteste Fall von R. d., und zwar deswegen, weil der Patient überall herumgereist und von einem Krankenhaus zum andern gewandert ist, um seine Anomalie zu zeigen. Infolgedessen finden wir in der Literatur ziemlich reichlich Mitteilungen über ihn, und gerade die Stellung der einzelnen Autoren bzw. Redner zur Diagnose R. d. oder H. d. ist das Interessante.

Er litt schon seit früher Kindheit an Magenbeschwerden, besonders nach dem Essen. Als 12jähriges Kind wurde er von Volkmann untersucht und als Dextrokardie aufgefaßt. Zum erstenmal erwähnt wird er bei Becker im Jahre 1891. Dieser bemerkte folgendes: Der 25jährige Friedrich Schneider war vom 14. bis 20. Jahr Kellner, dann Hausbursche. Wegen eines Leistenbruches, den er mit 20 Jahren durch Heben erworben haben will, wurde er nicht Soldat. Er verrichtete meist schwere Arbeit. Starker Potus. 1890 war er 2mal im Krankenhaus wegen Stechens in der l. Seite, Appetitlosigkeit, Schüttelfrost, Husten. Der Verfasser stellt nachträglich die Diagnose: trockene Pleuritis (da keine Residuen vorhanden sind und neben guter Verschieblichkeit normales Atemgeräusch besteht). Am 4. XI. 1890 wurde folgender Befund erhoben: Kräftiger Mann ohne Ödem; keine Cyanose. Thorax gut gewölbt, breit, symmetrisch, Umfang 97,8 bis 92 cm. Atmung costo-abdominal, nicht beschleunigt. Beide Thoraxhälften atmen gleichmäßig. Die Herzdämpfung liegt r. Sie schneidet nach l. genau mit dem r. Sternalrand ab, reicht nach r. bis zur M.-L., nach oben an der Sternallinie bis zur 4. R. (relativ bis zur 3.), in der Parasternallinie bis zur 5., bzw. 4. R. Bei linker Seitenlage rückt die Herzdämpfung 5 cm nach l., bei r. Seitenlage etwas nach r. Sonst besteht ziemlich normaler Lungenschall. Die unteren Grenzen verschieben sich in Rückenlage um 3,5 bis 4 cm, sie stehen in der l. M.-L. im 6. I.-R., doch ist die Abgrenzung unsicher, in der mittleren

Ax.-L. am unteren Rande der 8. R., in der l. Sternallinie am Ansatz des 8. Rippenknorpels. Bei tiefer Inspiration schiebt sich die Lunge allseitig über die Herzdämpfung. Die Auscultation ergibt überall vesiculäres Inspirium und unbestimmtes Exspirium, l. v. schwächer als r. L. v. unten und in der Achsel lautes pleuritisches Reiben. Im 4. r. I.-R. ziemlich diffuse, aber deutliche Pulsation nach außen bis zur M.-L. Die vollkommen reinen Herztöne sind am deutlichsten über der Pulsation, schwächer auch l. zu hören. 2. Ton r. vom Sternum entschieden lauter als l. Das Abdomen ist weich nirgends schmerzhaft. Die Leber ist nicht fühlbar, ihre Dämpfung reicht ½ cm unter den R.-B. Die Milzdämpfung ist wenig vergrößert, etwa 11,5:9 cm und reicht nach vorn bis zur mittleren Ax.-L. — Die Arbeit enthält eine Abbildung der Dämpfungsfiguren, wobei auch der Magen aufgezeichnet ist, der nach reichlicher Flüssigkeitsaufnahme bis fast zum Nabel reicht. Die Diagnose lautete: angeborene Dexiokardie.

In der Folgezeit wurde Schneider wegen seiner, gar keiner Besserung zugänglichen Leiden bald als Neurastheniker, bald als Simulant aufgefaßt, ein Schicksal, das er mit manchem anderen Leidensgenossen, so z. B. dem Kranken Leichtensterns, geteilt haben mag. Am 7. IV. 1900 erlitt er einen sehr heftigen Schmerzanfall und wurde am 16. IV. in die Leipziger medizinische Klinik (Hirsch) wegen Pneumothorax aufgenommen. Er fühlte sich relativ wohl, hatte auch ke ne Atemnot. Der Thorax war oben etwas abgeflacht, l. etwas stärker gewölbt und schleppte dort nach. L. war nur bis zur 4. R. voller Lungenschall, nach unten zu immer mehr tympanitisch. Schallwechsel bestand nicht. Hinten reichte der Lungenschall auf der l. Seite nur bis zum Angul. scap., darunter war er verkürzt mit leicht tymp. Beiklang. Vorn und hinten war die Abgrenzung gegen den Magen nicht möglich. Der Stimmfremitus war r. normal, l. war er vorn nur bis zur 4. R. zu fühlen. Die Auscultation ergab auf der r. Seite normale Verhältnisse, l. oben etwas verschärftes, im Gebiet der Tymp. abgeschwächtes Atmen, zeitweise jedoch metallisch klingend, und auch klingende Geräusche, die nicht synchron mit der Atmung auftraten. Dazwischen hörte man Darmgeräusche. Die Stäbchenplessimeterperkussion ergab Metallklang. Succussio Hippocratis bestand nicht. Der Herzbefund ist ungefähr der gleiche wie bei Becker, doch wird von einer Verschiebung bei Lagewechsel nichts erwähnt. Die Milzdämpfung ist nach oben scheinbar um 3 Finger verbreitert. Sonst ist außer einer doppelseitigen Leistenhernie nichts erwähnenswert. — Der Hohlraum in der l. Brustseite war von wechselnder Größe. Nach dem Essen bestand stärkeres Druckgefühl. Bei Aufblähung durch Lufteinblasung, die man auf der l. Seite hören konnte, erweiterte sich die l. Brusthälfte, während die normale Magengegend nicht aufgebläht wurde. Nach Wassertrinken ist Plätschern und Succussio Hippocratis vorhanden. Die durch das Wasser bedingte Dämpfung ist entsprechend der Körperstellung wechselnd, täuschte auch die Milzverbreiterung vor. Bei der Durchleuchtung sah man, daß der Magen vorn bis fast zur 2. R., h. bis zur Mitte der Scapula reichte. Eine mit Quecksilber gefüllte Magensonde stieg, nachdem sie die Kardia passiert hatte, steil nach oben und kehrte dann in die Nähe der 1. Wendung zurück. Die Diagnose war H. d., und zwar sollten Kardia und Pylorus in der Bruchpforte liegen, und durch die Knickung des Magens Incarcerationserscheinungen bedingt werden.

Dann finden wir eine Bemerkung über Schneider in einem Vereinsbericht aus dem Jahre 1904, wo Naunyn über den Fall sprach. Er hielt eine R. d. nicht für ausgeschlossen, leider sind aber in der kurzen Notiz seine Gedankengänge nur sehr unklar angedeutet.

1905 wurde die richtige Diagnose R. d. gestellt, und zwar in Marburg von Hildebrand und Heß. Maßgebend für sie waren der starke Wechsel der physikalischen Symptome, der eine enge Bruchpforte unwahrscheinlich macht, ferner die Druckverhältnisse im Magen während der Atmung, auf die später genauer eingegangen werden soll; dann die Röntgenuntersuchung. Dabei sah man das Herz nach r. verlagert, die r. Zw.-Kuppe an der 6. R. stehen, l. ragte ein scharfer, bogenförmiger, von der Brustwand nach dem Mediastinum verlaufender und nach unten offener Schatten bis zur 2. R. Darunter lag ein Hohlraum, unter dem wiederum gitterförmige Schatten, die Darmwandungen, sich befanden, die ohne scharfe Grenzen in den Bauch-

schatten übergingen. Die Durchleuchtungsbilder wechselten stark. — Weiterhin die Beobachtung, daß sich die Bogenlinie bei der Inspiration anfangs leicht hob, dann aber gleichzeitig mit der r. Kuppe herabstieg. Auch sahen die Beobachter keine Formveränderung des Bogenschattens bei peristaltischen Bewegungen des Magens oder Darms.

Es begann nun der Kampf um die Richtigkeit der Diagnose R. d. Schneider wurde überall nachuntersucht und bekam infolge der vielen Durchleuchtungen ein großes Röntgengeschwür am Rücken. Es zeigte sich nun, daß die meisten Kliniker Hildebrand und Heß Folgschaft leisteten, so Stauder, Jamin, Determann, Winternitz, Günther, Beltz. Dagegen sprach sich Lotze aus, der den „einwandfreien“ Beweis für die H. d. brachte. Skeptisch war Wieting, der sich zwar weder für R. d. noch für H. d. festlegte, aber die Hildebrand-Heßschen Beweisgründe nicht für schlagend hielt. Auch Winternitz zweifelte an seiner Diagnose, nachdem sich der Fall Lotze durch die Sektion als H. d. erwies. Die Ansichten der einzelnen Autoren sollen später, sofern sie von Wichtigkeit sind, noch genauer betrachtet werden.

Somit war bis zum Jahre 1912 die Diagnose R. d. zwar von der Mehrzahl der Kliniker, aber nicht von allen, besonders nach einer Privatmitteilung von Herrn Professor Heß nicht von Hirsch anerkannt worden. Da starb Schneider, und seine Leiche wurde im August 1912 der Jenenser Anatomie überwiesen. Dort wurde sie unter Leitung von Eggeling von stud. med. Kurt Herrmann präpariert. Über das Ergebnis berichtet Eggeling sehr ausführlich. Wir wollen uns mit der Feststellung begnügen, daß tatsächlich eine R. d. vorlag. Die r. Zw.-Kuppe stand am unteren Rand der 4. R., die l. am Unterrand der 2. R. Die l. Zw.-Hälfte war sehr dünn, wies jedoch mit Ausnahme des Centrum tendineum deutliche Muskelfasern auf. Der vertebrale Ursprung war sehr stark ausgebildet. Die den Rand des Hiatus oesophageus, auch den Rand des Foramen quadrilaterum umfassenden Muskelmassen springen mit scharfem Rand, entfernt vergleichbar der Falx cerebri, in der Bauchhöhle vor. Genau bis zu dieser Muskelleiste reichte der stark verkleinerte l. Leberlappen. Der Magen war um die am 12. B.-W. stehende Kardia um 180° gedreht, so daß die vordere Wand h., die hintere v. lag. Der Fundus stand ganz tief und berührte die Verbindungslinie der tiefsten Punkte der Rippenbögen, die Pars pylorica reichte bis zum 2. I.-R. Das Duodenum kreuzte die Kardia (vor ihr). Das Omentum majus war ganz kurz, die größte Breite betrug 4 bis 5 cm. Ein Teil des Colon transv. lag vor der großen Kurvatur und begleitete sie nach oben. Die Flexura lienalis befand sich in der Ax.-L. an der 5. bis 6. R. Die Herzspitze war nach r. abgedrängt. Die Lungen waren nicht verwachsen und nicht komprimiert. Es bestanden beträchtliche Abweichungen vom normalen Verhalten, indem die l. Lunge auch dreilappig war. Am auffälligsten war deren geringe Höhe sowie ihre entsprechende Verbreiterung nach r. unter Bildung eines schmalen, weit nach abwärts reichenden Lappens hinter dem unteren Teil des Corpus sterni. Eine Untersuchung der Nervi phrenici wurde nicht vorgenommen.

7. Gleich der nächste Fall ist auch seziert worden; aber hier erwies sich die beim Lebenden von Lotze gestellte Diagnose R. d. als irrig, es lag eine H. d. vor. Hier die näheren Angaben:

Ein 28jähriger Schriftsetzer wurde als Kind von einem Wagen geschleift, war dann aber stets leistungsfähig, diente auch 2 Jahre. Er sucht wegen schweren Diabetes die Klinik auf, hat keine Magendarmerscheinungen, sondern klagt nur über Schwäche. Es ist ein mittelgroßer, kachektischer Mann. Der Thorax ist flach, die Infra- und Supraclaviculargruben sowie die Intercostalräume stark eingesunken. Die Schulterblätter stehen stark ab. Beim Atmen ist ein ganz geringes Nachschleppen der l. Seite bemerkbar. Es besteht Dextrokardie, die Herztöne sind rein, der Puls ist von mittlerer Füllung und Spannung. Lungen r. normal, l. v. bis zur 3. R. sonorer Schall, von da ab lauter Darmschall, der nach r. nur wenig das Sternum überragt, nach l. die mittlere Ax.-L. an der 5. bis 6. R. schneidet und h. vom Angul. scap. abwärts zu finden ist. Im Bereich der Tymp. vorn gurrende Darmgeräusche, h. metallisch klingende Geräusche. Es besteht Stäbchenplessimeterphänomen und Succussio Hipp. Beim

Trinken hört man Schluckgeräusche unter dem Schulterblatt, dort besteht dann auch eine Dämpfung, die bei Lagewechsel verschwindet. Die Leber reicht 3 Finger unter den R.-B. und verläuft steil nach oben zu dem Schwertfortsatz. Die Röntgendurchleuchtung zeigt dorsoventral und ventrodorsal den Herzschatten 3 bis 4 Finger nach r. vom Sternum, nach l. geht er in einen andern Schatten über, der vom Herzen in Wellenbewegung versetzt wird. Die r. Zw.-Kuppe steht bei mittlerer Atmung an der 5. R. Links ist eine scharfe Bogenlinie zu sehen, die bis zur 3. R. reicht. Darüber ist Lungenzeichnung, darunter ein helles Feld, darunter wieder der schon oben beschriebene Schatten, dessen Bewegung durch Schütteln verstärktt werden kann. Die Hg-Sonde verläuft zuerst im Wirbelsäulenschatten, biegt dann im unteren Teil des Sternum scharf nach l. o. um, steigt bis zur 3. R. und rollt sich unter der Bogenlinie auf. Bei der Atmung bewegt sich diese zwischen dem 2. und 4. I.-R. Die Photographie zeigt entsprechende Verhältnisse.

Nach einiger Zeit starb der Patient im Koma, und die von Risel vorgenommene Sektion ergab eine H. d. In der Mitte der l. Zw.-Kuppe, an Stelle des Centrum tendineum befand sich ein länglich-runder, quergestellter Defekt von 9 cm Länge und 5,5 cm Breite, der medianwärts ins Foramen oesoph. übergeht. Der Magen, ein großer Teil des Colon transv. und das große Netz liegen in der l. Pleurahöhle, und zwar der Magen am meisten median. Darüber liegt die Lunge, die etwas kleiner als normal, weich und lufthaltig ist. Das Herz ist weit nach r. geschoben, rechter Ventrikel nicht hypertrophisch. Die abführende Schlinge des Colon desc. ist mit dem Rande der Bruchpforte verwachsen, ebenso die h. Magenwand. Die Kardia liegt medial ganz h., die Speiseröhre biegt nach oben um. Die Leber ist ziemlich groß, sie ist mehr hoch als breit, doch bestehen keine sonderlichen Deformitäten. Insbesondere ist der l. Leberlappen nicht verändert, nur ein schmaler (1 cm breiter, 3 cm langer) Rand ist im Defekt nach oben umgeschlagen. Deswegen sowie wegen mancherlei Verwachsungen und des Traumas wurde die Diagnose: geheilte traumatische Zw.-Hernie gestellt.

8. Es folgt nun der 1. der von Beltz veröffentlichten Fälle.

Es handelt sich um eine 54jährige Frau, die bereits 1874 14 Wochen an Pleuritis krank lag und wegen derselben Erkrankung am 18. X. 1906 das Krankenhaus aufsuchte. In der Zwischenzeit hatte sie häufig Stiche in der l. Seite, besonders seit 2 Jahren, auch Magenschmerzen und schmerzhaftes Kollern im Leibe. Erbrechen konnte sie nicht, trotzdem sie es manchmal gern mochte. Außerdem bestand Verstopfung und Herzklopfen bei schwerer Arbeit. Die Beschwerden waren sehr wechselnd. Sie will heruntergekommen sein. Besonders quälend ist ein Druck in der Magengegend, der nach l. oben hinaufzieht und nach dem Essen am stärksten ist. Morgens fühlt sich die Kranke am wohlsten, mag nichts zu sich nehmen, ißt aber trotzdem ziemlich reichlich. Sie ist infolge der ständigen Beschwerden recht nervös. Status: Mittelgroße, mäßig kräftige Frau. Thorax gut gebaut, dehnt sich gut und gleichmäßig aus. Respiratorische Verschieblichkeit besteht nur r. Links h. unten ist eine gut handbreite Dämpfung, die sich nach oben aufhellt. Dort ist das Atemgeräusch abgeschwächt bis aufgehoben, ebenso der Pectoralfremitus. An der oberen Grenze hört man mitunter feines Reiben. Der übrige Lungenbefund ist o. B. Bei tiefem Atmen entsteht ein mäßiger Hustenreiz. Kein Auswurf. Herzdämpfung: Linke M.-L., oberer Rand der 4. R., l. Sternalrand, 6. R., geht nach l. in gedämpften Lungenschall über. Spitzenstoß nicht zu fühlen. Leicht akzentuierter 2. Pulmonalton. Puls voll, weich, 72. Sonst o. B. Die Diagnose lautete Pleuritis sicca mit Schwielenbildung. Da trotz Bäderbehandlung usw. der Befund ziemlich gleich blieb, wurde eine Röntgendurchleuchtung vorgenommen, die folgendes ergab: 1. die schon öfter beschriebene Bogenlinie, die je nach der Atmung zwischen dem unteren Rand der 4. R. und dem 5. I.-R. stand. Der Herzschatten war normal; darunter große Gasblase, die nach Trinken von Selterswasser noch größer wurde und nach unten durch den Flüssigkeitsspiegel begrenzt wurde. Dabei leichte Verdrängung des Herzens nach r. Lungenzeichnung vollkommen normal. Bewegung der r. Zw.-Hälfte synchron mit der l. Bei Aufnahmen in l. Seitenlage reichte Flüssigkeitsspiegel und Wismutmahlzeit bis zur Bogenlinie. Die Erkrankung wurde daraufhin

als R. d. angesprochen und die Patientin genauer beobachtet. Es bestanden keine metallischen Phänomene, keine Succussio. Litten war r. sehr deutlich, l. fehlte er Nur bei genauester Beobachtung sah man ein mäßiges Zurückbleiben der l. unteren Thoraxpartien. Bei strenger Diät und leichter hydriatischer Behandlung wurde die Kranke nach einigen Wochen gebessert entlassen. Bei einer Nachuntersuchung bestand derselbe Befund. Einige spätere schlimme Tage wurden durch Atemübungen erträglich gemacht.

9. Herz beschreibt 1907 folgenden Fall:

Ein 36jähriger Arbeiter hatte nie Magendarmbeschwerden. Am Tage vor der Aufnahme bekam er plötzlich eine sich mehrmals wiederholende Magenblutung. Der letzte Stuhl soll schwarz gewesen sein. Potus. Status: Kräftiger Mann, zurzeit beträchtliche Anämie, schlecht gespannter, sehr frequenter Puls. Nach öfterem Erbrechen tritt allmählich Erholung ein. Der Thorax ist asymmetrisch, die l. Seite unten etwas flacher als die r. Es besteht mäßige Skoliose der Brustwirbelsäule mit der Konvexität nach l. Die l. Thoraxhälfte ist oben etwas stärker gewölbt, unten etwas schmäler als r. Ein Zurückbleiben ist nicht zu bemerken. Atmung oberflächlich, 22 mal, nicht dyspnoisch. Perkussion: l. Parasternallinie: bis zum oberen Rand der 6. R.; l. vordere Ax.-L.: bis zum oberen Rand der 5. R. heller Schall, darunter Tympanie. Die Herzdämpfung reicht vom l. Sternalrand bis 1 Finger innerhalb der r. Mamillarlinie. Hinten reicht die Tymp. bis zum 5. Brustwirbeldorn. Dort keine Verschieblichkeit. Links besteht abgeschwächtes Atmen, h. unten fehlt es ganz, dort ergibt die Stäbchenplessimeterperkussion Metallklang. Der Spitzenstoß fehlt. Die Töne sind über und r. vom unteren Brustbein deutlich. Überall hört man ein blasendes systolisches Geräusch, am lautesten im 2. r. I.-R. Bei r. Seitenlage rücken die Herzgrenzen 1 cm nach r., bei l. bleiben sie unverändert. Die Leber reicht 2 Finger unter den R.-B. Die Milzdämpfung ist sehr klein. Bei Magenaufblähung tritt das l. Epigastrium ein wenig stärker hervor, die Konturen des Magens sind aber nicht gut sehen. Die Tymp. steigt dabei bis zum oberen Rande der 4. R. Die Röntgendurchleuchtung zeigt den oberen Teil beider Lungenfelder normal. Hochstand der unteren l., Tiefstand der r. Lungenfeldgrenze. Differenz 10 cm. L. die bekannte Bogenlinie. Bei ruhiger Atmung l. keine merkliche, r. auffällig große Beweglichkeit; bei tiefer Atmung Bewegung l. um 1 cm, r. um 6 cm in gleicher Richtung. L. werden die ersten zwei Drittel rasch und stoßweise ausgeführt, das letzte Drittel langsam. Basale Lungengebiete r. heller als l., auch inspiratorische Aufhellung r. stärker. Herzschatten normal breit, weit nach r. verlagert, weder r. noch l. Spitze. Respiratorische Verschieblichkeit nach r. um 1 cm. Unter der Bogenlinie liegt die Pars cardiaca und die geblähte Flex. lienalis, durch Füllung mit schweren Ingesten erkannt. Die Grenze, „als dunkler, vertikaler Streif sichtbar", wird gleichsinnig und gleichweit (1 cm) wie das Herz respiratorisch nach unten r. verschoben. Die Bissen passieren glatt die Kardia. „Die in mittlerer Höhe und Breite des Abdomens gelegenen Gebilde, wie die Pars pylor. des Magens, machen inspiratorisch bis 3 cm große Exkursionen nach l. und ein wenig nach oben, ebenso die in den l. Seitenteilen des Abdomens gelegenen Organe". Daher lautete die Diagnose R. d.

10. Wir müssen nun den Fall Kienböck kurz betrachten, den zwar dieser für eine H. d., Arnsperger jedoch für eine R. d. hält.

Ein 54jähriger Mann stürzte vor 6 Jahren auf die r. Seite, mußte dann wegen heftiger Schmerzen beim Atmen und bei Bewegungen 4 Wochen zu Bett liegen. Keine Hämoptoe. Inzwischen hatte er Nierenkoliken. Befund am 11. XI. 1905: Großer, kräftiger Mann: blaß, nicht cyanotisch. Atmung ruhig, symmetrisch, 24. Untere Lungengrenzen l. h. 3 Finger unter dem Angul. scap., wenig verschieblich. L. vorn voller Lungenschall, bald in Tymp. übergehend. Überall, auch über den tymp. Stellen, vesiculäres Atmen. Die absolute Herzdämpfung reicht von 1 Finger r. vom r. Sternalrand bis 2 Finger außerhalb der r. M.-L., bei Rechtslagerung noch weiter nach hinten. Töne rechts, oben und unten rein, l. kaum hörbar. Abdomen schlaff; Leber und Milz o. B. Beiderseits Leistenhernie. Die Röntgenaufnahme zeigt einen medianen Schatten, der von den Sternoclaviculargelenken nach abwärts verläuft, mit seiner r. Grenze mitten durch das r. Thoraxfeld zieht, im oberen Teil ein helles Mittelband

(Trachea + Konkavität des Aortenbogens) hat. Die r. Grenze wurde vom r. Herzen, dem Herzohr und der Vena cava, die l. ziemlich gerade nach abwärts gehende vom Herzen + Wirbelsäule und dem Aortenbogen gebildet. Das l. Lungenfeld grenzt nach unten nirgends deutlich ab; die auch hier vorhandene Bogenlinie steigt bis zur 3. R. Darunter sieht man einige große, verzweigte Schattenherde. Die Durchleuchtung erweist die rechte untere Lungengrenze als gut verschieblich, ebenso die Bogenlinie mit den darunter befindlichen Schatten, doch nur geringer und später als r. Der Mittelschatten verschiebt sich nur nach abwärts, nicht nach der Seite. Eine Pulsation ist nicht zu sehen, auch nicht das l. Zw. (!) bei Durchleuchtungen in verschiedenen Richtungen.

11. Es möge nun der Fall Arnsperger folgen.

Es handelt sich um ein 20jähriges, tuberkulös belastetes Mädchen, das seit dem Winter 1906/07 öfters Herzklopfen bei geringen Anstrengungen bekam. Im Februar 1907 hatte sie Husten ohne Auswurf, im April 1907 Stechen l., in Anfällen besonders kurz nach dem Essen auftretend. Die Diagnose lautete Pleuritis. Im Frühjahr 1906 war sie 2½ m tief auf einen Holzhaufen gefallen und hatte 14 Tage lang l. leichte Schmerzen. Befund am 29. V. 1907: Kräftiges, gesund aussehendes Mädchen. Keine Dyspnoe, keine Cyanose. Thorax symmetrisch, geringes Nachschleppen l. Die Herzdämpfung reicht vom l. Sternalrand bis zur r. Parasternallinie, im Liegen noch weiter nach r. Vorn l. von der 3. R. ab, hinten von der Mitte der Scapula ab Tymp., wechselnd mit Dämpfung, sehr veränderlich. Die Herztöne sind rein, am stärksten über der Herzdämpfung. Über der Tymp. hört man kein Atmen, nur metallische Geräusche, Gurren, Glucksen, besonders nach dem Essen und Trinken, dann beim Schütteln auch Plätschern. Abdomen o. B. Durchleuchtung: Herz und Mediastinalschatten nach r. gerückt, Herz in Mittelstellung. R. Lungenfeld etwas dunkel. L. Bogenlinie bis zur 2. R., darüber dunkleres, darunter auffallend helles Feld. „Von den seitlichen Partien der scharfen Bogenlinie geht eine noch stärker gekrümmte kurze Bogenlinie nach abwärts der l. Thoraxwand zu.“ Bei tiefer Inspiration macht die Bogenlinie zuerst einen ganz kleinen Ruck nach aufwärts oder bleibt stehen, dann steigt sie wenig ausgiebig nach abwärts. Bei der Exspiration gehen beide Zw.-Schatten nach oben. Beim Liegen macht die Bogenlinie geringe, nach dem Essen gar keine Bewegungen. Die Hg-Sonde geht fast bis zur Nabelhöhe herab. Bei Bi-Mahlzeit erscheint der Magen ziemlich längsgestellt von der 5. R. bis etwas über den Nabel. Darüber sehr helle Luftblase, darüber wieder dunklere Streifen, dann erst die Bogenlinie. Beim Liegen fällt das Wismut die Kuppe der Bogenlinie ganz aus. Der Schatten hat Magenform, doch liegt die kleine Kurvatur an Stelle der großen, und umgekehrt. Der Ösophagus biegt nach oben um, der Pylorus geht ganz links ab, nach unten r. sehend.

12. Mit demselben Recht wie die Fälle Struppler und Kienböck kann man auch den Fall Königer als R. d. ansehen, um so mehr, als nichts von einem Trauma erwähnt wird; auch ist das Röntgenbild in Arnspergers Röntgenbuch als R. d. wiedergegeben.

Eine 27jährige Schneiderin suchte am 28. II. 1908 wegen heftiger Schmerzen in der l. Brustseite, Atemnot und geringem Fieber (ohne Husten und Auswurf) die Klinik auf. Die Beschwerden bestanden seit 8 Tagen. Die Patientin war als Kind sehr wild, hatte nie Atem- oder Magenbeschwerden. 1905 hatte sie einige Wochen stechende Schmerzen in der l. Brustseite, die sich auf Brom und CO_2-Bäder besserten. 1906/07 hatte sie noch viel getanzt, frühestens seit dem Sommer 1907 hatte sie bisweilen leichtere Atembeschwerden, die sich aber allmählich steigerten und auch in der Ruhe auftraten, ebenso wie ein kurzer Schmerz an einer „fingerkopfgroßen“ Stelle am l. R.-B. Mitunter verspürte sie starkes Herzklopfen „in der Mitte der Brust“. Im Januar 1908 plötzlicher Ohnmachtsanfall beim Tanzen. Mitte Februar auf einmal sehr heftige Schmerzen am l. R.-B., die mehrere Tage anhielten, zugleich bildete sich eine Vorwölbung der l. unteren Brustgegend „wie ein zweiter Busen“. Besserung auf kalte Umschläge, doch kann sie dort nicht den leisesten Druck vertragen. Der l. R.-B. und das l. Epigastrium waren vorgewölbt und druckschmerzhaft. Die linke Seite schleppte nach. Keine Atemnot in der Ruhe. Die l. h. untere Lungengrenze

war 2 bis 3 cm höher als r., schlecht verschieblich. Der Schall in der darüber befindlichen Gegend war etwas tymp., aber nicht erheblich verändert, dagegen das Atemgeräusch auffällig abgeschwächt. Da die Temperatur 38,5 ° betrug, wurde die Diagnose Pleuritis gestellt. Dann wurde jedoch festgestellt, daß v. l. von der 2. R. ab nach unten helle Tymp. bestand, die ohne Grenze in den Magenschall überging. L. ist keine Herzdämpfung, dagegen zwischen dem l. Sternalrand und 3 cm vom r. Sternalrand. Dort laute, reine Herztöne. Über der tymp. Stelle ist deutliches, jedoch abgeschwächtes Atmen zu hören. Bei Stäbchenplessimeterperkussion bisweilen metallische Phänomene, beim Schütteln Plätschern, nach vielem Trinken Dämpfung l. h. unten, beim Bücken verschwindend, dafür vorn. Die Durchleuchtung zeigt das Herz rechtsliegend, eine Handbreit höher als das r. Zw. eine Bogenlinie, darunter einen Hohlraum, der nach unten von einer Horizontalen begrenzt wird. Diese wurde gelegentlich vom Herzen aus in Wellenbewegung versetzt. Die scheinbare inspiratorische Senkung der Bogenlinie wurde durch die Hebung der Rippen vorgetäuscht, da sie bei orthodiagraphischer Aufzeichnung nicht festzustellen war. Die motorischen und chemischen Magenfunktionen waren normal. Eine Druckmessung war nicht möglich, da die Patientin krampfhafte Schmerzen und Würgreiz bekam, sobald die Sonde die Kardia passierte. — In der Klinik trat Besserung ein, doch waren zeitweise die Beschwerden sehr stark, besonders in nüchternem Zustade und nach reichlicher Nahrungsaufnahme. Beim Aufsein fühlte sich die Kranke wohler als im Bett, konnte nicht auf der l. Seite liegen, hatte auch bei starkem Heben des l. Arms Schmerzen am R.-B. Dies wurde alles als Zeichen für Zerrung und Knickung der Eingeweide angesehen und mit besonderer Berücksichtigung der Anamnese die Diagnose H. d. gestellt.

13. Es käme nun der 1. der von Otten und Schefold veröffentlichten Fälle.

Es handelt sich um einen 62jährigen Landmann, der bis vor 6 Wochen gesund war, seitdem über viel Leibschmerz und Magendruck, besonders nach den Mahlzeiten klagt. Kein Erbrechen, Verstopfung. Vor 14 Tagen beim Schlucken eines Fleischbissens bleibt dieser am Schwertfortsatz stecken und geht erst nach langem Würgen in den Magen, einige Tage später ebenso ein Stück Brot. Der Arzt stellt 40 cm tief ein Hindernis fest und überweist den Kranken der Klinik wegen Carcinom. Status: Starrer, faßförmiger Thorax. L. Hälfte viel stärker gewölbt, besonders nach v. und l. vorgebuchtet, bleibt kaum merklich zurück. Keine Dyspnoe oder Cyanose. R. Emphysem. L. v. von der 3. R. ab reine Tymp., die sich im Sitzen bis zur 5., im Liegen bis zur 7. R. erstreckt; darunter Dämpfung mit tymp. Beiklang. Von der 4. R. ab vorn kein Atemgeräusch, nur ab und zu Gurren. Kein Fremitus. Hinten dasselbe vom 9. Brustwirbeldorn ab. Durch Stäbchenplessimeterperkussion lassen sich 2 Hohlräume abgrenzen, deren Grenze etwa in der M.-L. liegt. Die Herzdämpfung liegt zwischen dem l. Sternalrand und 3 cm vom r. Sternalrand, der Spitzenstoß im 5. I.-R. unmittelbar r. vom r. Sternalrand. Dort sind auch die reinen Herztöne am deutlichsten. Der Puls ist ziemlich schlecht gefüllt, regel- und gleichmäßig. Die Leber liegt 2 Finger unter dem R.-B., die Milzdämpfung ist sehr groß und reicht von der 8. bis zur 12. R. Die Sonde 14 passiert das Hindernis, am andern Tag auch ein gewöhnlicher Magenschlauch. Freie HCl fehlt, HCl-Defizit 20, Gesamtsäure 26, Lab, Pepsin und Milchsäure sind nicht vorhanden. Die Röntgenuntersuchung erweist Herz und Aorta als nach r. verlagert. L. ist nur der Vorhofsbogen sichtbar. Die r. Zw.-Kuppe steht an der 4. R., bewegt sich normal. L. sieht man eine bis zur 3. R. reichende Bogenlinie, darunter eine helle Zone. Diese setzt sich aus einem größeren medialen und mehreren kleineren lateralen Feldern zusammen. Der Schatten bewegt sich auch mit der Atmung. Eine Wismutsonde ragt aus dem Flüssigkeitsspiegel heraus und geht wieder nach abwärts. Die Verfasser nehmen eine R. d. an.

14. Von den nun folgenden 2 Fällen von Beltz ist der 1. besonders wichtig wegen der an ihm gemachten Röntgenbeobachtungen.

Ein 70jähriger Arbeiter klagt über unbestimmte Magenbeschwerden und zeitweise stechende Schmerzen in der l. Brustseite. Schlechter Allgemeinzustand. Mehrtägige Beobachtungen ohne sicheres Ergebnis. Darum Durchleuchtung, bei der man eine Bogenlinie bis zur 4. R. sieht, darunter ist eine große, „annähernd runde“ Stelle.

R. ist alles normal. L. sind normale Atembewegungen zu beobachten, die aber bedeutend kleiner als r. sind (bei tiefster Atmung höchstens eine I.-R.-Verschiebung). Herz nur wenig nach r. gedrängt, dagegen deutlich gehoben. Herzspitze nach l. o. verlagert. Die Bogenlinie ist noch innerhalb des Herzschattens bis zur Med.-L. zu verfolgen. Von ihrer Mitte zieht nach unten medial oder lateral eine 2. Bogenlinie, die den Bewegungen der oberen folgt, aber nicht immer trotz verschiedener Kunstgriffe zu sehen ist. Beim Trinken geht die Flüssigkeit lateral nur bis zu ihr und läßt noch eine etwa handbreite helle Zone frei. Als einmal die 2. Bogenlinie nicht zu sehen war, wurde der Magen aufgebläht. Sofort hob sich die Magenblase, wurde sehr schnell größer, wurde zur 2. Linie und verschmolz fast mit der ersten, die sich dabei wesentlich hob. Beim Herauslassen der Luft fiel sie zusammen, was die gleichen Beschwerden wie das Aufblasen machte. Bei angehaltenem Stuhl stand das Zw. höher. — Das Littensche Phänomen war r. sehr deutlich, l. fehlte es. Magenerweiterung oder motorische Insuffizienz lag nicht vor. Bei starker Blähung wurde die Sonde manchmal an der Kardia festgehalten, folglich bestand dort eine Abknickung. Diagnose: R. d.

15. Frau, gestorben an Pneumonie. L. h. unten konstante Dämpfung ohne Atemgeräusch. Mehrere vergebliche Punktionen. Bei der Sektion fand man eine Pneumonie des l. stark nach o. verdrängten Unterlappens. Das Zw. stand r. am 4. I.-R., l. am unteren Rand der 1. R., hatte kein Loch, sondern war von der Mitte an ausgebuchtet. Die Ansätze waren normal. Der Inhalt der Zw.-Ausbuchtung waren: Magen, Milz, großes Netz, Flex. lien. Herz nach r. gedrängt. Über und vor dem Herzen der l. Oberlappen, lufthaltig, teilweise komprimiert, teilweise gebläht, darüber zusammengedrängt der l. Unterlappen, die Spitze einnehmend. Die Herzspitze steht etwas höher als das r. Herzrohr. Der r. Phrenicus war normal, der l. in einer Pleuranarbe am Herzbeutel verwachsen und von dort nach oben nicht weiter verfolgbar.

16. Das Jahr 1911 bringt mehrere Veröffentlichungen. Zuerst ist die von Scholz zu erwähnen.

Es handelt sich um ein Neugeborenes, das bei den leisesten Anstrengungen außer Atem kam. Am 3. II. 1910 wurde es zum erstenmal in der Göttinger Kinderklinik untersucht. Es war ein kleines, zierliches Kind mit grauer, leicht cyanotischer Hautfarbe. Die Herzdämpfung liegt r., im Epigastrium besteht Pulsation. L. v. von der 3. R. ab tymp. Beiklang. Das Atemgeräusch ist dort abgeschwächt. L. h. keine deutliche Schalländerung; hier Knisterrasseln und abgeschwächtes Atmen. Bei der Durchleuchtung am 11. II. sieht man Herz und Mediastinum nach r. verschoben, in der l. Brusthöhle eine Bogenlinie, darunter eine große durchsichtige Blase mit unterer, horizontaler Begrenzung, die beim Schütteln in Wellenbewegung gerät. Die Bogenlinie bewegt sich nicht, das r. Zw. lebhaft. 13. II. Koinzidierend mit der Zw.-Bewegung sieht man die Bewegung des Flüssigkeitsspiegels des Magens. Eine Hg-Sonde steigt erst tief hinab in die Gegend des Leberschattens, um dann im Bogen von unten her in die helle Zone einzutreten. Im Juli und August schwerer Keuchhusten mit 2 Pneumonieanfällen, im September Erholung. Die l. Thoraxseite ist vorgewölbt, die Tymp. intensiver vorn von der 2. R. ab, auf der ganzen l. Seitenwand und h. von dem unteren Ende der Scapula ab. Über der Tymp. hört man kein Atmen mehr, auch oben ist es sehr leise. Das Allgemeinbefinden ist gut, die Atmung etwas beschleunigt. Es wurde die Diagnose H. d. gestellt. Heß, dem die Platte gezeigt wurde, deutete sie jedoch als R. d.

17. Wir wollen nun den 3. der von Theodor Becker veröffentlichten Fälle betrachten.

Ein 25jähriger Priester hat seit 7 bis 8 Jahren, vielleicht schon seit der Kindheit ein drückendes, volles Gefühl in der Magen- bzw. l. Brustgegend, das meist gleich nach dem 1. Bissen, namentlich aber nach der ganzen Mahlzeit auftritt. Seit 2 Jahren gesellt sich auch Herzklopfen dazu. Dasselbe tritt nach Laufen und körperlichen Anstrengungen ein. Er hat den Eindruck, daß der Magen zu groß sei. Nüchtern und in r. Seitenlage hat er keine Schmerzen, wohl aber in linker. Bei längerem Reden stellt sich Kurzatmigkeit ein. Kein Erbrechen. Stuhl regelmäßig, ohne Beschwerden.

Status: Mittelgroßer, schmächtiger Mann. Keine Cyanose oder Dyspnoe. Thoraxumfänge gleich, Atmung symmetrisch. Lungengrenzen r. h. unten am 11. Brustwirbeldorn, gut verschieblich, l. am 12., wenig verschieblich, darüber 2 Finger breite Tymp. Hier auch metallisch klingende Geräusche. Relative Herzdämpfung wenig nach r. verlagert. Über allen Klappen laute paukende Töne, an der Basis systolisches Geräusch, 2. Pulmonalton akzentuiert. Abdomen o. B. Durchleuchtung: Herzschatten median. L. Bogenlinie bis zum 4. I.-R. Respiratorische Verschieblichkeit normal gerichtet, aber gering. Bei starkem Exspirium hebt sich noch das r. Zw., wenn das l. schon feststeht. Bei Aufblähung des Magens hebt sich die Bogenlinie bis zum 3. I.-R., bei noch stärkerer Ausdehnung senkt sich die helle Blase nach unten bis zum Darmbeinkamm. Das Colon desc. liegt lateral vom Magen, ohne das Zw. zu berühren. Bei Riedermahlzeit erscheint der Magen in Angelhakenform, senkrecht gestellt, der caudale Pol in Nabelhöhe. Diagnose: R. d.

18. Es möge nun der Fall Appel folgen.

66 jährige Frau, hat nie geboren, keine Trauma erlitten. Seit 2 Jahren Atemnot beim Gehen und Liegen. Vor 10 Wochen etwa traten Schmerzen im Genick auf, die allmählich stärker wurden und die ganze h. Brustseite einnahmen, der Magen erscheint oft wie aufgepumpt. Kein Husten, kein Erbrechen. Appetit gut, Stuhl regelmäßig. Status: Mäßiger Ernährungszustand, leichte Cyanose. Thorax faßförmig, die Oberschlüsselbein- und die Jugulargruben werden bei der Einatmung stark eingezogen. Die Herzdämpfung liegt r. und reicht bis zur vorderen Ax.-L. Nach reichlicher Nahrungsaufnahme tritt neben Cyanose h. l. zwischen dem 5. und 10. Brustwirbeldorn Schallverkürzung auf, doch ist der Perkussionsschall dort sehr wechselnd. In nüchternem Zustande ist dort Tymp. Dort kein Atmen, nur grobe Plätschergeräusche. Herztöne r. hörbar. Nach Aufblähung auch in der vorderen unteren Brust- und oberen Bauchgegend Tymp. Durchleuchtung: Herz nach r. verlagert und nach r. gedreht. Lungenfelder gleich hell. L. Bogenlinie bis zur 3. R., ohne deutliche respiratorische Bewegungen. Darunter Magenblase. Hg-Sonde biegt oberhalb des Nabels um und berührt fast die Bogenlinie l. unten. Bei einer 2. Durchleuchtung teilt sich die Bogenlinie nach l. in 2 Linien, von denen die untere sich stärker krümmt und etwa parallel der l. Körperwand verläuft. Bei l. Seitenlage legt sich der Wismutbrei im allgemeinen dieser 2. Linie an. Trotz dieser doch recht eindeutigen Erscheinungen wurde nur eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose R. d. gestellt.

19. Es darf jetzt der Fall Franck Erwähnung finden:

Ein 73 jähriger Mann leidet seit vielen Jahren an Verstopfung, die in der letzten Zeit hochgradig geworden ist; er hat aber keine Schmerzen. Es ist ein schlecht genährter Mann. Der Thorax macht geringe Bewegungen. Das Herz ist etwas nach r. verlagert. L. v. von der 3. R. ab Darmschall ohne Atemgeräusch. Peristaltik bis über die Brustwarze hörbar. Hinten ebenso von der 4. R. ab nach unten. Durchleuchtung: Bogenlinie bis zur 3. bis 4. R., bewegt sich synchron mit dem r. Zw. Darüber normale Lungenzeichnung, darunter verschiedene sehr helle Felder. Ein tief mediales großes Feld wird durch Hg-Sonde und Wismutfüllung als Magen erkannt. Die Beweglichkeit der Felder beim Atmen nimmt nach unten zu langsam ab, 3 cm unter der Bogenlinie ist sie gleich 0. Diagnose: R. d.

20. Als letzte aus dem Jahre 1911 mögen die 3 Fälle Eppingers genannt werden. Leider beschreibt der Verfasser sie nicht näher, sondern erwähnt nur, daß 2 seziert worden sind und daß einer, was besonders interessant ist, rechtsseitig ist.

21. Es kommen nun die beiden Fälle Scheidemandels.

Eine 21 jährige Arbeiterin hatte als Kind Pneumonie. Jetzt klagt sie über Stiche zwischen den Schulterblättern, viel Husten und Auswurf. Keine Nachtschweiße, Atembeschwerden oder Herzklopfen, auch keine Magendarmstörungen. Status: graziler Bau. Thorax flach, l. Seite bleibt zurück. L. h. vom 5. Brustwirbeldorn ab Dämpfung und kaum hörbares Atmen. L. Spitze leicht gedämpft. Keine Verschieblichkeit der l. unteren Grenze. Herz nach r. verlagert, liegt zwischen der 1. Parasternallinie und 1 Finger r. vom r. Sternalrand. Abdomen o. B. Durchleuchtung: L. statt der erwarteten Pleuraschwarte Bogenlinie bis zum unteren Rand der 4. R., die sich bei tiefer Atmung um mindestens 2 cm senkt. Darunter große Magenblase. L. davon

sehr deutlich die kleine mit der Atmung verschiebliche Milz. Bronchial- und Gefäßzeichnung schneidet genau mit der „Zwerchfellinie" ab. Bei wiederholten Durchleuchtungen unveränderte Verhältnisse; ebenso nach Wismutmahlzeit. Durch Einziehen der Bauchdecken und Handkompression kann man das Wismut bis fast ans Zw. pressen. Herz klein, in Medianstellung. Nach Phrenicusreizung Contraction beiderseits. Diagnose: R. d.

22. 55jähriger Polierer, der mit 36 Jahren Lungenspitzenkatarrh gehabt hat. Schmerzen in der l. Brustseite, Herzklopfen, Atem- und Schluckbeschwerden haben niemals bestanden. Status: Mittelkräftiger Mann. Thorax ziemlich starr, Trichterbrust angedeutet. Die l. Brustseite besonders vorn und seitlich stärker gewölbt, dehnt sich schlechter aus. Umfang l. 46/47 cm, r. 40/43 cm. Untere Lungengrenze l. h. am 9. bis 10. Brustwirbeldorn, nicht verschieblich. Beim Stehen ist seitlich Tymp. von der 5. R. ab, im Liegen bis hart an die Parasternallinie von der 4. R. ab. Dort kein Atemgeräusch. Herzdämpfung ziemlich normal; Töne rein. Puls beiderseits gleich stark, regelmäßig. Abdomen o. B. Kein Aufstoßen; Stuhl regelmäßig. Durchleuchtung: Herzschatten median. R. Zw.-Kuppe am unteren Rand der 6. R. L. Bogenlinie bis an den oberen Rand der 4. R., darüber deutliche Lungenzeichnung von dem gleichen Luftgehalt wie r., darunter Hohlraum. Auch bei tiefster Einatmung keine deutliche Bewegung. Nach CO_2-Aufblähung hebt sich die Linie bis in die Mitte zwischen 3. und 4. R. Lateral von der unteren Magenhälfte Luftblase der Flexura lienalis. Bei Phrenicusreizung Contraction nur der r. Hälfte.

23. Aus dem Jahre 1912 stammt dann nur noch die Beschreibung eines Falles von Malkow, der röntgenologisch sichergestellt sein soll. Leider war er mir nicht zugänglich.

24. Aus dem Jahre 1913 ist zunächst der Fall Motzfeld zu erwähnen. Über ihn hat bereits Höst im Jahre 1911 einen Aufsatz geschrieben. Es handelte sich damals um ein 41jähriges Mädchen, das wegen Nephritis 1910 ins Krankenhaus gebracht wurde. Die klinische wie die Röntgenuntersuchung ergab eine Verlagerung des Herzens nach r. Leber und Magen lagen an normaler Stelle. Ob die übrigen Organe transponiert waren, konnte nicht bestimmt entschieden werden, doch wurde es durch Bronchoskopie wahrscheinlich gemacht, daß auch die Lungen normal waren, da der r. Bronchus wie sonst mehr vertikal abging als der linke. Die Diagnose lautete Dextrokardie. Dazu trägt Motzfeld nach, daß das Mädchen von Kindheit an an Herzklopfen, Kopfschmerzen und Erbrechen gelitten hat und leicht atemlos wurde. Auch soll ein auffallender Hochstand der l. Zw.-Hälfte diagnostiziert worden sein, eine Bemerkung, die mit der oben angeführten Stelle, daß der Magen normal gelegen sei, in Widerspruch steht. — Am 2. VII. 1912 starb das Mädchen an Urämie und wurde seziert. Dabei ergab sich folgendes: Das Zw. steht r. bis zum 4. I.-R. und sieht normal aus, l. reicht es bis zum 2. I.-R. und bildet einen großen, schlaffen Sack von grauweißer Farbe. Es ist hier sehnig, fascienähnlich, anscheinend ohne Muskulatur, nur etwa 1 mm dick und zeigt keine Defekte. Es inseriert in gewöhnlicher Weise. In dem Sack liegen gleich neben dem Herzen der stark erweiterte Magen und die Milz, außerdem der nach oben gezogene l. Leberlappen. Das Herz ist beträchtlich nach r. geschoben und zeigt eine bedeutende Hypertrophie, besonders des l. Ventrikels. Die r. Lunge zeigt außer einer Incisur für das Herz keine Anomalien, die l. ist nur halb so groß wie die r., besonders der untere Lappen ist sehr klein, enthält aber überall Luft und ist nirgends komprimiert. Die Phrenici haben normale Lage, der l. ist aber viel dünner und schlaffer als der r. Die mikroskopische Untersuchung der r. Zw.-Hälfte ergibt normalen Befund, l. sieht man zellarme, fibröse Streifen mit schmalen Fettschichten, manchmal nur eine Reihe Fettzellen, an den dickeren Stellen nur Fett, nirgends aber Muskelfasern. Der r. Phrenicus ist gleichfalls normal, der l. jedoch kaum $\frac{1}{4}$ so dick und scheint nur aus Bindegewebe ohne Nervenfasern zu bestehen.

25. Eine weitere Veröffentlichung stammt von Baetge, der gleich 3 Fälle beschreibt.

64jähriger Mann, seit einiger Zeit Atembeschwerden und Herzklopfen. Status: Kachektisches Aussehen, Kyphoskoliose, Lungengrenzen wenig verschieblich. Sonorer Klopfschall, besonders links, überall deutliches Vesiculäratmen. Die Herzgrenzen

reichen 8,5 cm nach r., nach l. sind sie nicht abzugrenzen. Töne rein. Die Durchleuchtung zeigt ein stark nach r. verdrängtes Herz. Die l. Brustseite ist weiter als die r. und zur Hälfte von Magen und Darm ausgefüllt. Darüber gut sichtbare, etwas bewegliche Bogenlinie, von deren Mitte eine 2. sehr starke Linie nach unten geht. Diagnose: R. d.

26. 28jähriger Arbeiter, als Kind Rachitis und Pneumonie, mit 23 Jahren eine Magenerkrankung. Militärfrei wegen Brustdeformierung. Er kommt wegen Cholecystitis und Cholangitis. Der Lungenbefund ist normal bis auf eine leichte Schallverkürzung mit abgeschwächtem Atmen l. h. unten. Die Herzdämpfung ist nach r. verbreitert, l. wegen Magentymp. nicht deutlich abzugrenzen. Abdomen etwas gebläht, Leber 2 bis 3 Finger unter dem R.-B. Es wurde zunächst nur die Gallenblasenerkrankung diognostiziert, später nach einer Durchleuchtung auch Dextrokardie. Die Diagnose R. d. wurde erst durch das Elektrokardiogramm gestellt, das nicht wie bei Dextrocardia vera eine vollständige Umkehrung, sondern eine verhältnismäßig geringe Änderung aufwies.

27. 41 jähriger Mann, der schon von Kind an das Gefühl, der Brustkasten sei zu eng, nach geringen körperlichen Anstrengungen hatte. Trotzdem konnte er Radfahrten bis zu 50 km am Tage machen, hatte sich in der Ruhe immer wohl gefühlt. Er war nicht Soldat, hatte auch kein Trauma erlitten. Seit Ende November 1911 hat er auch in der Ruhe Beschwerden, nämlich Atemnot und Druckgefühl vom Magen zum Herzen hin. Der Arzt behandelte ihn 5 Wochen wegen Herzfett. Status: Kräftiger Mann, keine Atemnot, Cyanose oder Ödem. Keine Hernien. Brust breit, gut gewölbt, symmetrisch, atmet gleichmäßig, 91 bis 95 cm. Lungengrenzen h. r. und l. beim Inspirium am 10. bis 11. B.-W., beim Exspirium l. höher; Verschiebung r. 3 cm, l. 4 cm. Klopfschall l. v. bis zur 4. R. laut mit leicht tymp. Beiklang, darunter bis zum R.-B. Tymp. Befund jedoch veränderlich. Atemgeräusch leise, rein. Herzdämpfung zwischen Med.-L. und 10,5 cm r. davon. Töne leise, rein. Druck 200/130 mm. Puls regelmäßig, mittelkräftig; Abdomen o. B. Die spirometrische Vitalkapazität betrug 2,3 l. Die zuerst Dextrokardie lautende Diagnose wurde nach der Durchleuchtung in R. d. umgewandelt. Diese ergab Verlagerung des Herzens nach r., wahrscheinlich mit Drehung, l. sich deutlich bewegende Bogenlinie bis etwa zur 5. R. Kein paradoxes Atmen. Verschiedene Röntgenbilder bestätigen und erweitern den Befund. Eins zeigt eine 2., von der Mitte der 1. ausgehende Bogenlinie. L. davon liegt ein helles, r. ein dunkles Feld. Der Ösophagus verläuft r. von der Wirbelsäule und geht in einem nach oben offenen Bogen in den Magen über. Durch Aufblähung tritt die Bogenlinie noch höher, das Herz noch weiter nach r., der Lungenschatten r. wird dichter.

28. Haase stellte in Wien einen Säugling mit R. d. vor, dessen Zw. bis zum Schlüsselbein reichte. Nach seiner Ansicht dürfte sich das Kind an diesen Zustand gewöhnen. Leider beschränken sich die Berichte über diesen wie über die beiden folgenden Fälle auf wenige Worte.

29. Krause stellte auf dem 9. Röntgenkongreß 2 Fälle von R. d. vor, bei deren einem eine Atrophie des Phrenicus gefunden wurde. Das Zw. war in einen schlaffen Sack verwandelt. Der eine Kranke hatte schwere Magenbeschwerden, Hyperacidität, Ulcussymptome, der behandelnde Arzt hatte an Dextrokardie gedacht. Auch die 2. Kranke hatte Herzbeschwerden, besonders nach Genuß CO_2-haltiger Getränke; während ihrer Schwangerschaft war sie durch Schlankheit aufgefallen.

30. Als letzte größere Beschreibung eines hierhin gehörigen Falles folge nun die von Reuß.

46jähriger Arbeiter, fiel am 9. III. 1912 1,5 m tief auf die l. Seite. Seitdem heftige Schmerzen l. Am Tage nach dem Unfall ging blutiger Urin ab. Ins Krankenhaus kam er wegen Herzbeschwerden und Atemnot. Bei angestrengter Arbeit wurden seine Lippen blau. Status: Kräftiger Mann; geringe Cyanose, geringe Dyspnoe beim Gehen. Brustkorb symmetrisch, l. Hälfte bleibt kaum merklich zurück. Mäßige Druckempfindlichkeit sämtlicher Rippen in der l. Ax.-L. Litten war weder r. noch l. zu sehen. Herzdämpfung nach r. bis 2 Finger lateral vom r. Sternalrand. Töne rein, Puls klein, unregel- und ungleichmäßig. L. h. vom 4. B.-W., seitlich von der

4. R. ab tymp. Beiklang mit abgeschwächtem Atmen und Pectoralfremitus. Ab und zu Plätschergeräusche, besonders beim Schütteln; beim Trinken gurgelnde Geräusche. Sonst o. B. Durchleuchtung: Herz nach r. verlagert und wahrscheinlich gedreht. L. 0,5 cm breite Bogenlinie bis zur 3. R., darüber normale Lungenzeichnung, darunter großer Hohlraum, dessen lateraler Teil zart gefeldert erscheint. Die Bogenlinie mit den darunter gelegenen Gebilden bewegt sich synchron und gleichsinnig mit der r. Zw.-Hälfte. Bei Phrenicusreizung sieht man r. und l., aber r. bedeutend stärker, eine blitzartige Zuckung. Bei Aufblähung verschwindet die als Darmschlingen gedeutete Felderung. Die Sonde machte einen ziemlich scharfen Knick nach oben. Es wurde ein „einseitiger Zw.-Hochstand“ diagnostiziert und, was besonders interessant ist, in ursächlichen Zusammenhang mit dem Trauma gebracht.

31. Zum Schlusse sei es gestattet, über eine bei uns gemachte Beobachtung kurz zu berichten. Auch hier handelt es sich um einen Gutachtenfall.

Der 61 jährige Arbeiter F. J. aus Schokken leidet an einer alten Lues, die ihn in einen Zustand hochgradiger Macies gebracht hat. Bei einer Größe von 1,50 m wiegt er 40,25 kg. Die Halsvenen sind stark gestaut. Die Gegend des l. Unterlappens ist tymp. gedämpft; man hört dort statt der Atmung Magendarmgeräusche. Der Puls ist dünn, kaum fühlbar, nicht beschleunigt. Die Herztöne sind rein. Sonst o. B. Das Röntgenbild zeigt folgendes: Das Herz ist nach r. gedrängt; seine laterale Grenze liegt etwa in der r. M.-L. Das r. Zw. steht an gewöhnlicher Stelle. L. sieht man eine etwa 0,5 cm breite Bogenlinie, deren höchster Punkt an der 3. bis 4. R. liegt. Das darüber befindliche Lungenfeld zeigt normale Hiluszeichnung und ist von der gleichen Helligkeit wie der r. Darunter liegt ein großer Hohlraum, der in seinen medialen Teilen mit Wismutbrei erfüllt ist, während die lateralen hell erscheinen, doch durch zarte Linien in eine Anzahl kleinerer Felder abgeteilt sind. Diese setzen sich etwa bis zur 12. R. fort und verlieren sich dann in den wechselnden Schatten der Därme. Auf Grund dieses Befundes wurde eine R. d. angenommen und die Erwerbsbeschränkung auf 90 Proz. geschätzt.

Wenn wir nun aus dem gegebenen Material Schlüsse ziehen und Lehren davontragen wollen, müssen wir vor allen Dingen feststellen, bei welchen der angeführten Fälle überhaupt die Diagnose R. d. zu Recht besteht. Denn daß es nicht leicht ist, eine H. d. auszuschließen, läßt die Lektüre der Krankengeschichten ohne weiteres erkennen, wenn man sieht, wie derselbe Fall bald als R. d., bald als H. d. angesprochen wird, und wie eine mit großem Scharfsinn gestellte Diagnose doch schließlich durch die Sektion umgestoßen wird.

Aber nicht nur die Unterscheidung der beiden erwähnten Krankheiten macht Schwierigkeiten, sondern manchmal auch schon die Erkennung der Verlagerung von Bauchorganen nach oben. Da wir fast überall Dämpfung und abgeschwächtes Atmen an Stellen, wo normalerweise Pleura liegt, finden, nimmt es nicht weiter wunder, wenn öfters bei der ersten Untersuchung und mitunter auch dauernd eine Pleuritis angenommen wird. Es mag dabei darauf hingewiesen werden, daß auch weniger hochgradige Empordrängung des Zw., wie sie bei Phrenicuslähmung vorkommt, zu derselben Fehldiagnose führen kann; 2 in der letzten Zeit von Saar und Kraus demonstrierte Fälle beweisen dies. Doch auch andere Irrtümer laufen unter: Pneumo- und Pyopneumothorax, Dextrokardie wegen der Herzverdrängung, „Herzfett“ wegen der subjektiven Beschwerden, Ca. oesophagi infolge der erschwerten Sondeneinführung. Hoffmann macht darauf aufmerksam, daß die Magenblase oder rudimentäre Eventration in Anbetracht der dadurch hervor-

gerufenen Störungen des Allgemeinbefundes leicht als Hypochondrie, nervöses Herzklopfen u. dgl. aufgefaßt werden kann.

Doch wir wollen nun zur Diagnose zurückkehren. Daß ein größerer Hohlraum in der Brusthöhle vorhanden ist, ist an und für sich nicht schwer zu erkennen. Leichtenstern setzt fast alle Symptome in seiner vorzüglichen Arbeit so klar auseinander, daß man eigentlich nur auf diesen Aufsatz zu verweisen brauchte. Es sei dennoch gestattet, dies Gebiet mit wenigen Worten zu streifen.

Am auffälligsten ist natürlich die Änderung der perkutorischen und auscultatorischen Erscheinungen. Ein größerer oder kleinerer Teil der l. Brustwand weist Tympanie oder mit Tymp. vermischten Lungenschall auf. Ein anderer Teil ist gedämpft, und — sehr charakteristisch! — diese Dämpfung wechselt je nach Lage und Nahrungsaufnahme. Das Vesiculäratmen ist an diesen Stellen abgeschwächt oder aufgehoben, statt dessen nimmt man andere akustische Phänomene wahr, wie vor allem Darmgeräusche, die in verschiedener Weise als Gurren, Glucksen, Tropfenfallen usw. beschrieben werden. Hört man Atmen, so hat dieses einen metallischen Beiklang. Die Flüssigkeit im Magen plätschert beim Trinken und Schütteln des Patienten. Der Stimmfremitus fehlt l. unten. Um genauer nachzuweisen, daß der Magen einen Teil des Hohlraums bildet, kann man ihn durch die Sonde oder CO_2 aufblasen, dadurch breitet sich die Tymp. noch weiter aus, und man hört das Sausen der einströmenden Luft sowie beim Beklopfen einen tieferen Metallklang. Beim Herauslassen der Luft fällt die Höhlung wieder zusammen. Läßt man kaltes Wasser trinken, so spürt der Kranke die Kälte nicht im Epigastrium, sondern in der l. mittleren Brustgegend. Auch die Gastrodiaphanie ist zur Erkennung der Lage des Magens herangezogen worden, ist aber wohl von geringerer Bedeutung. Bei der Aufblähung dehnt sich zwar die l. Seite aus, wenig oder gar nicht aber das Epigastrium. Die l. Brustseite ist auch schon ohne künstliche Magenfüllung manchmal weiter als die r., ebenso können die Intercostalräume dort stärker vorgewölbt sein. Zur Abgrenzung der Hohlräume ist die Stäbchenplessimeterperkussion angewandt worden. — Natürlich wirkt die Verlagerung der Bauchorgane auch auf die Brusteingeweide ein. So ist das Herz so gut wie stets in verschieden starkem Grade nach r. verschoben und infolge der größeren Elastizität der Hohlräume ist die Herzdämpfung mitunter imstande, bei Lagewechsel der Schwerkraft zu folgen. Die Herztöne hört man gleichfalls mehr r. — Der Ösophagus muß in seinem untersten Teil eine Krümmung machen, um zu dem hochstehenden Magen zu gelangen. Infolgedessen klemmt sich die Schlundsonde unter Umständen ein und ruft heftigen Würgreiz und Atemnot hervor. Auch kann es zu dem interessanten von Leichtenstern beschriebenen Symptom der Dysphagia paradoxa kommen: große Bissen können leichter durch die Enge getrieben werden als kleine. Infolgedessen schlang der Patient Leichtensterns große Stücken herunter und trank sehr hastig. — Der Einfluß auf die Lunge ist geringer, als man erwarten sollte, ein Umstand, der uns noch bei der Erforschung der Ätiologie beschäftigen soll. Nicht häufig

finden wir die Bemerkung, daß die l. Seite bei tiefer Atmung zurückbleibt. Daß aber eine Verringerung des Lungenvolums stattgefunden hat, zeigen spirometrische Messungen, die allerdings nur 2mal angestellt worden sind. Dabei ergab sich statt der normalen Vitalkapazität von 3,5 bis 4 Liter eine solche von 2,3 Liter in einem Falle [Baetge 3 (27)*], während in dem Strupplerschen (3) zwar an sich normale Verhältnisse vorlagen, nach Trinken von 700 g Milch jedoch eine Verringerung von 500 bis 650 ccm eintrat. Schließlich ist noch bei einer Reihe von Veröffentlichungen auf das Littensche Phänomen geachtet worden. Wie ja nichts anders zu erwarten ist, fehlte es.

Eine differentialdiagnostische Bedeutung kommt allen diesen Zeichen nicht zu. Nach Struppler soll zwar bei Verwachsungen zwischen Lunge und Zw. das Littensche Symptom, wenn auch weniger deutlich, zu sehen sein, doch erscheint dies bei der R. d. wegen der Erschlaffung der Zw.-Muskulatur als ziemlich belanglos.

Die neueren elektrischen Untersuchungsmethoden, vor allem das Röntgenverfahren, lassen die Diagnose: Verlagerung von Bauchorganen nach oben, fast noch einfacher stellen. Man sieht das Herz in Mittelstellung oder Rechtslage und eine große, den unteren Teil des l. Lungenfeldes einnehmende Gasblase, die meist nach unten durch einen horizontalen Schatten abgegrenzt ist. Dieser Schatten ist Flüssigkeit, das erkennt man an seinen Bewegungen bei Lageveränderung und Schütteln; gelegentlich wird er durch die Herzaktion in regelmäßige Wellenbewegung gesetzt. Daß diese Gasblase zum größten Teil vom Magen gebildet wird, zeigt in einfachster Weise die Aufnahme von schattengebenden Speisen, ferner auch die Einführung einer Sonde, die namentlich in der ersten Zeit mit metallischen Stoffen, vor allem Hg, gefüllt wurde. Es mag hier erlaubt sein, auf einen interessanten Vortrag von Hoffmann vom Jahre 1905 hinzuweisen, in dem dieser die Lage der Sonde bei verschiedenen Magenformen behandelt. — Nach oben wird die Magenblase meist, bei R. d. immer, von einer bogenförmigen, nach unten offenen Linie begrenzt, die Mediastinum und l. Brustwand miteinander verbindet. Es handelt sich hierbei zunächst nicht darum, ob diese Linie Magenwand oder Zw. ist. Sie steigt in manchen Fällen bis zur Höhe der 2. R., während das Zw. normalerweise l. nur selten höher als an der 4. R. steht. — Der Magen schien einmal (bei Hirsch) geknickt zu sein. — Bezüglich der Lungenfelder erwähnt nur Herz, daß der l. untere Teil dunkler als der r. sei.

Die Elektrokardiographie hat nur Baetge verwandt, und sie wies ihn durch die verhältnismäßig geringe Änderung der Kurve darauf hin, daß nicht eine Dextrokardie, sondern nur eine Herzverdrängung vorlag. Wodurch diese bedingt war, ob durch R. d. oder H. d., ließ sich natürlich auch mittels dieser Methode nicht unterscheiden.

Doch wenden wir uns jetzt zur Besprechung der Differentialdiagnose. Es kommen dabei in erster Linie die H. d., weiterhin Gas-

*) Die in Klammern beigefügten Zahlen beziehen sich auf die Nummern der Fälle in der Kasuistik.

ansammlungen in der Pleura und unter dem Zw., sowie Erweiterungen des Ösophagus in Betracht. Die letztgenannten, die vielleicht sehr ähnliche akustische Phänomene erzeugen können, werden sich nur unschwer mittels der Röntgendurchleuchtung erkennen lassen. Bei einem in solcher Größe gewiß ungeheuer seltenen Ösophagusdivertikel würde man nebenbei noch den Magen sehen, und beim Pneumothorax zieht sich die Lunge nicht nur nach oben, sondern auch medianwärts zurück, d. h. man erblickt einen ziemlich dunkeln und sehr kleinen Lungenschatten, der unten und seitlich von einer Gasschicht umgeben ist. Wer die moderne Behandlung der Lungentuberkulose mit dem künstlichen Pneumothorax anwendet, wird gewiß schon öfters solche Bilder gesehen haben. Größere Schwierigkeiten macht schon der Gasabsceß, der sehr ähnliche Erscheinungen hervorrufen kann. Aber außer den schweren klinischen Symptomen wird hier vor allem das Ergebnis der Probepunktion den rechten Weg weisen.

Recht schwer ist es, wie wir ja schon wissen, die Unterscheidung der R. d. von der H. d., so schwer, daß einige Autoren sie für unmöglich halten. Das ist sie jedoch nicht. Verschiedene geistreiche Methoden sind ersonnen worden, um festzustellen, ob sich die papierdünne Haut des degenerierten Zw. über den Magen spannt oder nicht. Manche greifen in Anbetracht der sich türmenden Schwierigkeiten auf die Anamnese zurück und suchen dort vor allem nach einem Trauma. Nun ist doch ohne weiteres klar, daß ein Kranker mit R. d. auch einmal ein Trauma erlitten haben kann, andererseits gibt es kongenitale Zw.-Hernien. Schließlich kann eine angeborene Zw.-Hernie in der Kindheit symptomlos verlaufen, während des Wachstums aber oder noch später anfangen, Beschwerden zu machen. Das würde erst recht eine R. d. vortäuschen. Also dieses Merkmal fällt ohne weiteres in sich zusammen. Ferner ist der starke und schnelle Wechsel der physikalischen Symptome zur Diagnose herangezogen worden in der Erwägung, daß bei enger Bruchpforte eine größere Beweglichkeit der durchgetretenen Organe und ihres Inhalts unwahrscheinlich erscheint. Doch auch dies ist von geringerer Bedeutung, da Hernien vorkommen, bei denen nur ganz spärliche Reste des Zw. übrig geblieben sind, die Bruchpforte also fast überall die Brustwand berührt. Auch weist Wieting ausdrücklich auf einen durch Operation geheilten Fall von H. d. hin, der dasselbe Zeichen darbot. — Dann haben Hildebrand und Heß die Messung des Mageninnendrucks benutzt. Liegt der Magen im Abdomen, so muß bei der Einatmung der Druck in ihm steigen, bei der Ausatmung fallen. Befindet er sich dagegen im Brustraum, so muß er den Gesetzen der Lungenatmung folgen. Stillschweigende Voraussetzung ist hierbei, daß er nicht selbsttätig seinen Innendruck etwa durch Contraction ändert, und daß er im Falle der Hernie ziemlich fest an das Zw. fixiert ist. Die aufgenommene Kurve zeigt nun zum Beginn der Inspiration einen Druckabfall, der durch die Hebung der Rippen bedingt ist, gefolgt von einem stärkeren Anstieg, erzeugt durch den Druck des tiefer tretenden Zw. Bei der Ausatmung geht das Spiel in umgekehrter Reihenfolge vor sich. Der Magen muß also unter dem Zw. liegen. Gegen diese Beweisführung sind jedoch eine Anzahl Einwände gemacht worden. Zunächst soll dasselbe

eintreten, wenn bei einer Hernie ein Teil des Zw. unter dem Magen liegt, sich bei der Inspiration nach oben contrahiert und den Magen gewissermaßen zusammenquetscht. Sollte der schwer denkbare Fall einer solchen Verlagerung eines Zw.-Teils eintreten, so wäre damit eine so weite Bruchpforte gewährleistet, daß der Magen nur gedreht würde und sich die Druckunterschiede im Abdomen und Brustraum augenblicklich ausgleichen müßten. Außerdem müßte der Magen sehr weit nach unten reichen, um dem tief ansetzenden Zw. die nötige Straffheit zu geben, könnte also nicht wesentlich nach oben verlagert sein, wieder eine Unwahrscheinlichkeit mehr. — Dann glauben aber Wieting und Ladebeck an normale Druckverhältnisse bei H. d., gleich, ob die l. Lunge mitatmet oder nicht, besonders wenn Verwachsungen bestehen. Der Grund soll die Kommunikation mit der Bauchhöhle sein. Das läßt sich doch nur so verstehen, daß durch den Pylorus ein ständiger Druckausgleich stattfinden müsse. Zu diesem Zwecke aber müßte er doch ständig geöffnet sein, was aber bekanntermaßen nicht der Fall ist. Oder durch die Bruchpforte müßten bei jedem Atemzuge nicht unbedeutende (nach der Vitalkapazität abschätzbare) Darmteile ein- und austreten, was wohl als ausgeschlossen gelten darf. Nun kommt aber Th. Becker mit einer Beobachtung, die seiner Meinung nach die Ergebnisse der Magendruckmessung nur mit Vorsicht verwerten läßt. Er hat zwar keine direkten Druckmessungen ausgeführt, sondern benutzt den Stand der Wismutflüssigkeitssäule im Magen als Manometer. Doch da ist schon ein Irrtum. Wenn wir eine elastische Gummiblase nehmen, die z. T. mit Flüssigkeit erfüllt ist, und lassen einen von allen Seiten gleichmäßigen Druck auf sie einwirken, so wird sie sich verkleinern, und zwar wird, da das Gas bedeutend stärker zusammengepreßt wird als die Flüssigkeit, diese einen Teil des Gasraums einnehmen, ein Teil des Gases wird absorbiert, der Flüssigkeitsspiegel steigt. Der bei der normalen Atmung vorkommende Druck ist aber sehr gering, nur wenige Millimeter Hg hoch, und sicher noch geringer bei so schweren Störungen, wie es die R. d. und H. d. darstellen. Eine wesentliche Erhöhung des Flüssigkeitsspiegels durch allgemeinen Druck wird also nicht stattfinden. Ganz anders aber, wenn wir die Gummiblase von oben nach unten ausziehen; ohne daß dabei eine nennenswerte Druckänderung im Innern stattfindet. Dann verengert sich ihr Querdurchmesser, und die Höhe der Flüssigkeitssäule steigt erheblich; umgekehrt wird eine Verkleinerung beim vertikalen Zusammendrücken stattfinden. Doch wenden wir uns wieder zu den Ausführungen Beckers. In einem Fall von H. d. zeigte sich orthodiagraphisch eine paradoxe Beweglichkeit der l. Grenzlinie. Während das r. Zw. bei tiefer Inspiration sich senkte, hob sich l. die obere Begrenzung der Gasblase, der phrenicocostale Winkel, der Flüssigkeitsspiegel im Magen und ein Bi-Skybalon in der l. Kolonflexur. Das Herz rückte dabei ein wenig nach l. Bei starker Exspiration gingen die Grenzlinien zunächst in die Grundstellung zurück, dann aber hoben sich die Gebilde auf beiden Seiten, und zwar l. später als r. Rein äußerlich betrachtet, liegen hier also dieselben Druckschwankungen wie bei Hildebrand-Heß vor, wenn man die Bewegungen der Bi-Säule als Manometer gelten läßt. Aber wie schon

oben bewiesen, haben wir es hier weniger mit geringen Druckänderungen, die zwar eine Mareysche Kapsel betätigen können, als mit Formveränderungen zu tun, und trotz der gegenteiligen Annahme Beckers können wir sie doch aus seinen orthodiagraphischen Aufzeichnungen deutlich herauslesen. Bei der Einatmung hebt sich der obere Magenpol, und gleichzeitig werden die Reste des Zw. die unteren nach abwärts zu ziehen suchen. Bei extremer Exspiration wird zwar der ganze Magen schon gehoben, gleichzeitig aber durch den Druck der Brustwand abgeflacht werden. Daß dem so ist, erkennt man weniger aus der Betrachtung der Magengrenzenbilder als derjenigen des Skybalons *c*, das bei seiner Aufwärtsverlagerung eine Kompression in seitlicher und eine Verlängerung in vertikaler Richtung auf das allerdeutlichste zeigt. Es ist vielleicht nicht überflüssig zu erwähnen, daß dieses Skybalon, nach dem Bilde zu urteilen und nach den Erfahrungen bei andern Fällen von H. d., wohl im Pleuraraum liegt. Die von Becker gebrachten Theorien von der elastischen und peristolischen Kraft der Magenwand und der Druckübertragung von der r. Körperhälfte aus dürften wohl weniger in Betracht kommen. Jedenfalls sind die Einwände Beckers nicht geeignet, die Schlüsse von Hildebrand und Heß zu erschüttern, d. h. man kann mittels der Magendruckmessung mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit die Differentialdiagnose zwischen R. d. und H. d. stellen.

Diese Betrachtung leitet uns zur Röntgendiagnose über. Angesichts der Irrtümer, die diese schon veranlaßt hat, halten sie einige Autoren für nicht geeignet, Klarheit zu bringen, doch trifft dies in noch geringerem Maße als für die übrigen Methoden zu. Man kann mit dem Röntgenapparat mit absoluter Sicherheit die R. d. erkennen. Freilich ist damit nicht gesagt, daß nun jeder Fall damit erkannt werden muß; doch welche Methode leistet Vollkommenes? Aber in geeigneten Fällen, und es ist zu hoffen, daß bei guter Technik alle dies sind, wird man eine H. d. bestimmt ausschließen können.

Manche Beobachter machen es sich leicht. Wenn sie die typische Bogenlinie sehen, genügt ihnen das zur Diagnose R. d. Aber schon die Kasuistik läßt ohne weiteres erkennen, daß bei sicheren Zw.-Hernien dasselbe Symptom auftritt, wie es der Fall Lotze (7) und der 1. der Wietingschen Fälle zeigen. Andererseits gibt es aber keine R. d. ohne Bogenlinie. Wichtiger ist schon die Unveränderlichkeit des Schattens bei Lagewechsel, Nahrungsaufnahme, peristaltischen Bewegungen des Magens und Darms usw. Es bestand nämlich bei dem Lotzeschen Kranken nach Arnsperger eine durch die Sonde bedingte umschriebene Vorwölbung der Magenwand. Man muß Arnsperger beipflichten, wenn er dies für ein zugunsten der H. d. sprechendes Zeichen hält. Reuß (30) will die Breite der Bogenlinie für die Diagnose benutzen, doch das wäre mehr als unsicher. Schon nach der Stellung der Lampe wird die Dicke des Streifens wechseln; dann aber ist das Zw. bei der R. d. oft so verdünnt, daß es nur unwesentlich die Schattenbreite beeinflussen kann. — Wieting will die Form der engen Passagestellen als Kennzeichen gebrauchen. Wie Kardia und Pylorus liegen, ist aber doch nicht nur von einer even-

tuellen Bruchpforte abhängig, sondern von mancherlei anderen anatomischen und pathologisch-anatomischen Umständen.

Giffin glaubt, daß man bei H. d. Lungenzeichnung durch den Schatten der Bauchorgane sehen könne, was bei der R. d., wo das Zw. eine feste Grenze bilden soll, nicht der Fall sei. Nun kann aber doch auch der Magen allein die Lunge in einer vollständig horizontalen Ebene nach unten abgrenzen, so daß man über der Bogenlinie Lungenzeichnung, darunter ein helles Feld sieht. Hierher gehörige Beobachtungen finden sich bei Hirsch (6), Scheidemandel (21, 22) und, was besonders wichtig ist, bei Lotze (7).

Kommen wir also mit einem einfachen Bilde nicht weiter, so müssen wir mehrere Aufnahmen bzw. die Durchleuchtung heranziehen. Das Nächstliegende ist hier nachzuforschen, wie sich die Bogenlinie bei der Atmung verhält; denn, so schloß man, bewegt sie sich hierbei entsprechend der r. Seite, so ist damit der Beweis geliefert, daß funktionsfähiges Zw. den Schatten wirft; steht sie still, so ist es Magenwand. Betrachten wir daraufhin die Kasuistik. Da finden wir allerdings in den meisten Fällen eine dementsprechende Bemerkung. Hildebrand und Heß (6) erwähnen, daß beim Beginn der Inspiration ein leichtes Steigen auftritt, und erklären dies durch die Hebung des Brustkorbs, womöglich auch durch den hydrostatischen Druck in der Bauchhöhle von der r. Zw.-Hälfte aus. Dieselbe Beobachtung macht Arnsperger (11), sagt aber außerdem noch, daß beim Liegen nur geringe, nach dem Essen überhaupt keine Bewegung stattfand. Gar kein Herabsteigen sah Scheidemandel (22) bei seinem 2. Falle. Andererseits beobachtete Lotze (7) eine Bewegung vom 2. bis 4. I.-R. Also wieder den anatomischen Befunden widersprechend. Suchen wir den Grund hierfür, so finden wir ihn in Verwachsungen des Magens mit dem Zw. Tritt dieses herab, so zieht es den an der Bruchpforte fixierten Magen herab. Andererseits braucht bei der R. d. die Bogenlinie durchaus nicht immer abwärts zu steigen, denn das setzt doch vor allem eine Funktionsfähigkeit der l. Zw.-Hälfte voraus, was aber nach den später zu besprechenden pathologisch-anatomischen Veränderungen durchaus nicht immer der Fall ist. Daher mag auch dies Tiefertreten in einigen Fällen nur dadurch bedingt sein, daß die r. Zw.-Hälfte die l. mit herabzieht. Aber auch manche Beweglichkeit mag nur einem Beobachtungsfehler ihr Dasein verdanken. Denn man vergesse doch nicht, daß die Fußpunkte des Zw. nicht unbeweglich feststehen, sondern ihre Stellung während der Atmung fortdauernd wechseln. Je nach der Höhe der Lampe wird man also mitunter eine Stellungsänderung der Bogenlinie finden, wo in Wirklichkeit gar keine vorhanden ist, und tatsächlich hat auch Königer (12) durch orthodiagraphische Aufzeichnung bewiesen, daß ein scheinbares Tiefertreten tatsächlich nicht stattfand. Ebenso zeigte Jamin, daß im Falle Schneider (6) durch orthodiagraphische Aufzeichnung bei Inspiration nur unmerkliche Abwärtsbewegung, bei Phrenicusreizung nur eine solche von 5 mm nachweisbar war. — Wenn Wieting jedoch anführt, Stillstand der Bogenlinie könne bei R. d. einfach durch Ruhigstellung erklärt werden, so braucht man dem nur entgegenzu-

halten, daß diese durch einfachste Beobachtung des Brustkorbs erkannt werden kann.

Dasselbe, was von der einfachen Atmung eben gesagt wurde , gilt auch von ihrer Verstärkung durch Phrenicusreizung. Denn ist bei einer H. d. der Magen fixiert, muß er auch hier mit nach unten wandern, wobei er übrigens infolge der plötzlichen, stärkeren Druckschwankung wohl seine Form ändern wird, indem er einmal der Zusammenziehung seiner Grundfläche folgend selbst schmäler, dann aber auch durch den Lungenzug höher werden wird. Dies kann unter Umständen wenigstens eine seitliche Kompression vortäuschen. Wenn also Jamin auf die Beobachtung einer seitlichen Zusammenpressung hin bei Schneider mit Sicherheit die Diagnose R. d. stellen will, so kann das nicht anerkannt werden.

Noch ein Wort über die paradoxe Beweglichkeit. Dieselbe ist bisher, wie es ja auch theoretisch nicht anders zu erwarten ist, stets nur bei Zw.-Hernie festgestellt worden, am schönsten im Halle Herz, wo der Magen sich normal bewegte, die im Pleuraraum liegende Flexura lienalis jedoch paradox. Für die Differentialdiagnose der R. d. ist sie also nur in negativem Sinne zu verwerten.

Wieting macht ferner den Vorschlag, den Magen vor dem Schirm aufzublähen. Bei H. d. würde sich die Bogenlinie ungehindert nach oben ausdehnen können, bei R. d. jedoch in dem Zw. einen Widerstand finden, so daß sich die Magenblase und mit ihr der Flüssigkeitsspiegel nach unten senkt. Das kann aber doch nur geschehen, wenn das Zw. überhaupt noch die nötige Spannkraft hat. Infolge nicht genügend zahlreicher Untersuchungen soll diese Frage nicht weiter besprochen werden.

Wollen wir aber die R. d. mit Sicherheit erkennen, so kann das nur geschehen, wenn wir Magenwand und Zw. getrennt voneinander darzustellen vermögen. Scheidemandel (21) versuchte den Nachweis dadurch zu führen, daß er angab, bei Brusttieflage reiche das Wismut nur bis zum unteren Rande der Doppellinie. Das ist aber doch wohl eine etwas ungenaue Beweisführung. Wirklich gelöst hat diese Aufgabe Beltz (14), dessen Versuche bereits früher ausführlich wiedergegeben sind. Unzweifelhaft ist die mediale veränderliche Blase der Magen, und die eigentliche Bogenlinie muß das Zw. sein. Mit gleicher Schönheit hat kein anderer Autor bisher die Diagnose gestellt, doch finden sich in der Literatur eine Reihe von Angaben, daß eine von der ersten ausgehende, stärker gekrümmte zweite Bogenlinie gesehen worden sei. Es kann sich in diesen Fällen um nichts anderes handeln als um die Magenwand, der sich lateral Darmschlingen anlegen. Arnsperger hält sie für einen Schenkel des gedehnten Zw., eine Annahme, die an und für sich schon unwahrscheinlich ist und leicht ganz abgelehnt werden kann durch den Nachweis, daß die Linie zugleich Grenze von Magen und Darm ist. Dasselbe gilt für die Ansicht Appels (18), daß die 2. Linie durch eine durch den Brustring bedingte Falte erklärt werden könne. Außerdem müßte dann dasselbe Bild sich immer darbieten, da doch Brustwand und Zw. nicht ihre Größe ändern. Jedenfalls glauben wir, daß überall, wo 2 Bogenlinien sichtbar waren, mit Sicherheit eine R. d. angenommen werden kann.

Nun erwähnen aber eine ganze Reihe von Autoren, daß unterhalb der Bogenlinie ein großes mediales Feld, der Magen, und mehrere laterale, Darmschlingen, sich befanden. Soll man diese Fälle als R .d. ansehen? Es wäre ja ein ganz sonderbarer Zufall, wenn bei einer H. d. Magen und Darm so nebeneinander und unter der Lunge gelagert wären, daß ihre obere Begrenzung eine gleichmäßige Bogenlinie bildete. Aber diese Annahme ist nicht notwendig. Der Bogenschatten kann sehr wohl nur von der Magenwand erzeugt werden. Der die kleinen Felder gebende Darm kann vor oder hinter dem Magen liegen und durch dessen lateralen Teil hindurchscheinen. Größere Deutlichkeit würde schon entstehen, wenn man zeigt, daß der Magen nicht über die seitliche Felderung hinausreicht, wie es in einem Fall von chronischer Magenblase durch Hoffmann geschehen ist; denn trotzdem die Sonde über $^1/_2$ m in den Magen geschoben wurde, trat sie doch nicht in den lateralen Teil über. Auch bei unserer Beobachtung lag der Wismutbrei nur im medialen Teil. Immerhin wird man aber nur hier eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose stellen.

Auf Grund der uns jetzt zur Verfügung stehenden Kenntnisse wollen wir nun die Frage stellen, welche bisher beschriebenen Fälle überhaupt als R. d. anzusprechen sind. Zunächst natürlich die sezierten. Es sind dies außer den in der Einleitung (S. 4) erwähnten, die beiden Fälle Thomas (1, 2), Doering (4), Glaser (5), der 3. Fall von Beltz (15), 2 Fälle Eppingers (20), Schneider (6), Motzfeld (24) und ein Fall Krauses (29). Während des Lebens sind mit Sicherheit als R. d. erkannt: Schneider (6) durch Hildebrand und Heß, Herz (9), Arnsperger (11), Beltz II (14), Appel (18), sowie der erste und dritte Fall von Baetge (25, 27). Möglicherweise kann man auch den Fall Glaser (5) hier dazu rechnen, da Widenmann schreibt: „In den Binnenraum ragt ein teilweise zweischenkliger linienförmiger Schatten, welches die Grenzlinie des vorderen und hinteren Raumes des hufeisenförmig nach oben geschlagenen Magens darstellen dürfte.“ Könnte dies nicht auch die Grenze zwischen Magen und Darm sein? — Wenn wir die Fälle mit seitlicher Felderung als wahrscheinliche R. d. betrachten wollen, kämen hier in Frage der Kranke von Otten und Schefold (13), der von Franck (19), der 2. Scheidemandels (22), wie der von Reuß (30) und der unsrige (31). Im ganzen gibt es also in der Literatur 22 sichere und 5 wahrscheinliche Fälle von R. d.

Wenden wir uns nun den pathologisch-anatomischen Veränderungen zu. Das wichtigste ist natürlich das Zw. Überall hören wir, daß das r. Zw. nicht in seinem Gefüge verändert ist und fast stets eine dem Durchschnitt entsprechende Höhe hat. Ganz anders die l. Zw.-Hälfte. Sie ist nach oben ausgebuchtet und erreicht mindestens den 3. I.-R., in einem Falle (Beltz 3 [15]) sogar den unteren Rand der 1. R. Sie ist in einen schlaffen Sack verwandelt, der aber doch eine ziemlich große Festigkeit besitzt. Überall sind die 3 Bestandteile: Pleura, Sehnenmuskelschicht, Peritoneum erhalten, wenn auch bei dem 1. Falle Thomas (1) die mittlere Lamelle ein schleierartig durchbrochenes Aussehen hatte. Diese mittlere Membran besteht z. T. aus derbem, sehnenartigem Bindegewebe, in das an bestimmten Stellen Muskelfasern eingestreut sind, in anderen Fällen

wiederum ist die Muskulatur zwar angelegt, aber durch Reihen von Fettzellen ersetzt; übrigens sind fettige und vor allem hyaline Degenerationen des Zw. nach den Untersuchungen Falkensteins keine Seltenheit. Interessant ist jedoch in dem Falle Glaser (5), daß die von der r. Seite stammenden, auf die l. hinübertretenden Muskelfasern die rote Farbe behalten hatten, während die entsprechenden Stellen r. weiß waren. — Einige Male wird erwähnt, daß die Veränderung genau am Lig. suspens. hepat. begann. Dort steigt die l. Zw.-Hälfte steil in die Höhe.

Von großer Bedeutung besonders für die Ätiologie ist auch das Verhalten der Phrenici. Auf diese wurde bei 4 Sektionen geachtet. Beltz (15) hat keine mikroskopische Untersuchung vorgenommen, sondern sagt nur, daß der l. Phrenicus am Herzbeutel verwachsen und von dort nicht weiter aufwärts verfolgbar war. Benda hat beim Falle Glaser (5) nur eine unbedeutende Verschmälerung der Fasern beobachtet; im übrigen war sowohl Nerv als auch sein Kern normal. Motzfeld (24) und Krause (29) dagegen beschreiben eine Atrophie des l. Phrenicus.

Selbstverständlich werden durch die Veränderung des Zw. auch die Nachbarorgane in Mitleidenschaft gezogen. Das Herz ist mehr oder minder nach r. gedrängt und zeigt gelegentlich Hypertrophie der r. oder l. Kammer. Die r. Lunge ist im großen ganzen unverändert, die l. stark verkleinert. Sie weist gelegentlich Emphysem, Atelektase, Pigmentation, schiefrige Induration, Ödem oder pneumonische Erscheinungen auf, ist aber nirgends komprimiert. Auch bestehen nur selten Verwachsungen. — Über die schweren, durch ein Empyem hervorgerufenen Krankheitsbefunde im 2. Falle Thomas (2) ist dort nachzulesen.

In der Zw.-Kuppe liegen Magen, Darmteile, auch die Milz und 2mal sogar der l. Leberlappen. In 2 anderen Aufsätzen wird nur erwähnt, daß dieser Lappen stark verkleinert war. Bei Doering (4) ist die ganze Leber seitlich zusammengedrückt. — Der Magen ist öfters erweitert und natürlich nach oben verlagert. Im Falle Schneider (6) war er um 180° gedreht, so daß die Hinterwand vorn, die Vorderwand hinten lag. Dieser Befund ist ein sehr auffälliger, da über den Volvulus des Magens bisher wenig bekannt ist. Unseres Wissens ist diese Form alleinstehend, da nach Neumann nur Fälle von Drehung um die eigene Längsachse beschrieben sind. Theoretisch wäre ein Volvulus noch möglich bei Erschlaffung der Bänder und (wie hier) Annäherung der Kardia an den Pylorus, außerdem noch durch Umschlingung des Magens durch ein Darmstück. Beide Arten sind jedoch noch nicht beobachtet worden.

Von anderweitigen Mißbildungen müssen genannt werden: Dreilappigkeit der l. Lunge, offenes Foramen ovale sowie verschiedene Brucharten.

Die Symptomatologie ist zum größten Teil schon im Kapitel Diagnose vorweggenommen. Doch sollen einige Punkte hier noch besonders erwähnt werden. Da ist es zunächst auffällig, daß ein Teil der Kranken lange Zeit hindurch überhaupt keine Beschwerden durch ihr Leiden hatte; bei anderen waren wiederum die Klagen nur geringfügig, andere indes, wie z. B. Schneider (6), hatten seit früher Kindheit erheb-

liche Schmerzen und Unbequemlichkeiten. Die dazu Anlaß gebenden Organe waren bei den einzelnen Patienten verschieden; bei einigen standen die Organe der Brusthöhle, bei anderen der Magendarmtractus im Vordergrund. Manche klagen über Schmerzen in der l. Brustgegend oder haben nur ein geringes Druckgefühl dort. Selten entstanden durch die Verlagerung des Herzens Beschwerden; dagegen trat öfters Atemnot infolge der Ausschaltung der l. Lunge auf. Auch Husten und Auswurf wird erwähnt, wohl als Ausdruck einer begleitenden Bronchitis. Häufig waren auch Magenbeschwerden: nach dem Essen traten Schmerzen und ein Gefühl der Völle, sogar Schweißausbruch auf. Auch wurden einige Kranke schnell satt und mußten daher öfters essen. So erheblich waren diese Beschwerden, daß im Falle Beltz I (8) eine nicht unbedeutende Nervosität die Folge war. Eine Dysphagia paradoxa wird nirgends erwähnt, doch beschreiben Otten und Schefold (13), daß ihr Patient einige Male nur schlecht schlucken und die Bissen erst nach langem Würgen in den Magen drücken konnten, so daß er wegen Speiseröhrenkrebs ins Krankenhaus geschickt wurde. Der Grund hierfür ist natürlich die Abknickung des unteren Endes des Ösophagus. Es sei hier noch auf eine Unwahrscheinlichkeit in der Auffassung Leichtensterns hingewiesen. Die Sonde wird nicht deshalb den Ösophagus leicht passiert haben, weil sie ihn gestreckt hat, dagegen — und Röntgenbilder zeigen ja ganz deutlich die Biegung — weil sie nicht durch die Speiseröhrenmuskulatur, sondern durch dauernden Druck von oben vorwärts bewegt wird. Auf eben diese Abknickung sind auch der Würgreiz und die krampfhaften Schmerzen beim Sondieren im Falle Königer (12) zurückzuführen. Das ist auch der Grund, warum manche Fälle viele Jahre hindurch symptomlos verlaufen. Baetge weist nämlich sehr richtig darauf hin, daß diese Umbiegung einen Ventilverschluß des Magens darstellt, so daß dieser sich unter Umständen stark aufblähen muß und nun durch Druck auf die Nachbarorgane Beschwerden auslöst. Ob dagegen die Verengerung der Gefäßlumina durch die Verlagerung, auf die derselbe Autor Wert legt, viel zur Erklärung der Atemnot beitragen kann, möchten wir dahingestellt sein lassen. — Incarcerationserscheinungen des Magens werden von einigen Beobachtern für unwahrscheinlich, ja für unmöglich (Ladebeck) gehalten, sind aber doch schon sicher gesehen worden. So hat der Patient von Herz (9) Magenblutungen und angeblich auch schwarze Stühle gehabt. Das läßt sich doch nur durch Abklemmung erklären. Die Blutverluste waren so stark, daß eine beträchtliche Anämie eintrat. Und ähnliches ist auch im Falle Widenmann-Glaser (5) dagewesen. Schließlich ist die Möglichkeit sogar durch die Sektion einwandfrei nachgewiesen, nämlich im Falle Schneider (6), bei dem, wie oben erwähnt, der Magen um 180° gedreht war. Sogar unter normalen Umständen ist ja schon nach der Veröffentlichung Neumanns ein Volvulus möglich, wieviel eher da bei den Zerrungen und Abknickungen, die bei einer R. d. bestehen! —

Auf die Erweiterung des Bauchraumes durch die Zw.-Ausbuchtung ist es wohl zurückzuführen, daß die eine Kranke Krauses (29) während der Schwangerschaft auffallend schlank war.

Über die Therapie ist wenig zu sagen. Eine Beseitigung der R. d. ist kaum denkbar und wird sich wohl auch nicht durch Faradisation nach Hoffmann erreichen lassen. Eine Operation dürfte auch nur selten in Frage kommen; Arnsperger warnt direkt davor. Ladebeck macht dagegen den Vorschlag, bei totaler traumatischer Phrenicuslähmung eine Raffung zu versuchen. Theoretisch möglich wäre noch ein Verfahren. Wenn nämlich der Phrenicus irgendwo in Narbengewebe eingebettet wäre, könnte man ihn daraus zu befreien suchen, analog etwa der Lösung von Extremitätennerven aus Callusmassen. Abgesehen von der sehr schwierigen Technik müßte vor allem die Diagnose gestellt und der Ort der Einbettung festgestellt werden. Ob sich diese beiden Forderungen jemals erfüllen lassen werden, ist eine andere Frage.

Somit käme nur eine symptomatische Therapie in Betracht. In erster Linie steht dabei die Beseitigung von etwaigen Incarcerationserscheinungen. Hier wird man mit mehr Aussicht auf Erfolg operieren, kann sich aber auch mit konservativen Maßnahmen begnügen. Leichtenstern schlägt hier (allerdings für H. d.) vorsichtige Lufteinblasungen und Spülungen, auch des Darms, vor; auch die Reposition durch Einführung der Hand in das Rectum nach Simon könnte versucht werden. Bei Erstickungsgefahr wiederum könnte man durch Ausheberung oder Magenpunktion Erleichterung verschaffen.

Die allgemeinen Beschwerden werden am einfachsten durch Regelung der Diät gelindert. Zu große Mahlzeiten sowie blähende Nahrungsmittel müssen vermieden werden, um eine Auftreibung des Magens und stärkere Hebung des Zw. zu verhüten. Auf chirurgischem Wege will Franck etwas Ähnliches durch Ausschaltung der Flexur oder Beseitigung etwaiger Stenosen erreichen. Bisher ist eine Operation nur in einem Falle [Glaser (5)] infolge falscher Diagnose gemacht worden. Allerdings ist hier, trotzdem nichts weiter geschehen ist, eine Besserung eingetreten, was wohl auf seelische Einflüsse zurückzuführen ist. — Schließlich werden noch Atemübungen mit Druck auf die r. Seite und Heben des l. Arms von Hoffmann empfohlen. Nach dessen Vorschrift dürfen sie nur nackt gemacht werden!

Die übrigen Vorschläge sind mehr zur Prophylaxe zu rechnen. Vor allem sollen keine schweren körperlichen Arbeiten ausgeführt werden, um nicht die Bauchpresse in Tätigkeit treten und durch den erhöhten Druck eine weitere Heraufdrängung des Zw. herbeiführen zu lassen. Dazu gehört auch das Vermeiden vom Pressen beim Stuhlgang sowie der Schwangerschaft. Leichtenstern verbietet auch Brechmittel bei H. d., da danach mehrere Todesfälle beschrieben worden sind. Man wird sie auch bei R. d. nicht gebrauchen.

Die Prognose wird im allgemeinen recht günstig gestellt, und der Tod ist als direkte Folge der R. d. noch nicht beobachtet worden, darin hat Beltz recht. Andererseits aber ist doch die Tätigkeit der inneren Organe, vor allem der Lunge und des Herzens, geschädigt, worauf Doering und Ladebeck aufmerksam machen. Nach Wieting können auch durch die Blähungen Schleimhautdehnungen mit ihren Folgen eintreten. Gleichgültig ist der Zustand also sicher nicht. Dazu kommt noch die Gefahr

der Einklemmung. Und wenn sich bisher diese auch immer von selbst gelöst hat, so muß man immerhin die durch sie veranlaßten Blutungen in die Rechnung mit einbeziehen, und daß diese Gefahr nicht gering ist, zeigt wieder der Fall Herz (9).

Wir kommen nun zu dem letzten, aber sehr wichtigen Kapitel, nämlich zu der Frage nach der Entstehung dieser seltenen und schwer erklärbaren Anomalie. Mehrere Theorien sind aufgestellt worden, trotzdem kann man aber nicht mit Sicherheit die Antwort geben, weil die Fälle, vor allem die sezierten, so selten sind, und dann, weil bisher, soweit es uns bekannt ist, noch niemand den Versuch unternommen hat, experimentell den Schleier von den Gründen dieser Krankheit zu ziehen.

Ganz einfach und auf den ersten Blick zu sehen ist die Entstehungsursache der R. d. im 2. Falle Thomas (2). Die eitrige Entzündung der r. Pleura hat zu einer Schrumpfung der r. Lunge geführt; dadurch ist das Mediastinum nach r. und die l. Lunge nach o. gezogen worden. Infolgedessen ist die l. Zw.-Hälfte dem verstärkten Zuge nach o. gefolgt, während die r. durch die pleuritischen Veränderungen nach unten gedrängt ist.

Aber in den übrigen Fällen ist kein so deutlicher Hinweis auf die Ätiologie gegeben. Wir müssen daher die angegebenen Erklärungen der Reihe nach besprechen und wollen mit der am meisten benutzten, nämlich der der kongenitalen Entstehung beginnen.

Eine R. d. könnte kongenital sowohl durch Mißbildung des Zw. als auch seiner Nachbarorgane veranlaßt sein. Da die Entwicklungsgeschichte des Zw. wohl nicht jedem Leser ohne weiteres in der Erinnerung ist, möge es gestattet sein, sie kurz zu wiederholen. Wir folgen dabei den Ausführungen von Uskow, Waldeyer, Ravn und Hertwig.

Beim sehr jungen Kaninchenembryo (beim Menschen konnten wohl diese Untersuchungen noch nicht angestellt werden) bildet das Mesoderm auf jeder Seite des sehr dünnen, blattförmigen Leibes eine spaltartige Höhle, das primäre Cölom. Diese verwächst auf eine Zeitlang in der Mitte. Diese „Verwachsungsbrücke" (Uskow) schwindet aber wieder. Später tritt jedoch eine neue Verbindung dadurch ein, daß von medianwärts die Vena omphalomesenterica, von lateralwärts die V. umbilicalis gegen die Höhle vordringen und sich vereinigen und so das Cölom in eine dorsale und ventrale Hälfte (Recessus parietalis dors. et ventr.) teilen. Dadurch, daß sich das Darmrohr schließt, legen sich die Cölomwände aneinander, und an der Stelle, wo die Verwachsungsbrücke bzw. die Venenvereinigung ist, entsteht das Septum transversum (His). Auch die Höhlen vereinigen sich. Diese Vorgänge spielen sich zuerst am Kopfende ab und schreiten allmählich nach hinten, so daß z. B. vorn eine einheitliche Leibeshöhle besteht, die nach hinten in zwei Gänge ausmündet. Waldeyer vergleicht dies mit einer Hose. Das Septum transv. rückt auch abwärts, schwindet dabei weiter oben, und zwar verbindet es die Stelle des Darms, die sich eben erst geschlossen hat, mit der Rumpfwand. Wenn nun die Bildung des Darms soweit vorgeschritten ist, daß die Leberanlage nach vorn heraussproßt, bedeutet diese für das Sept. transv. eine Schranke, die es nicht überschreiten kann. Es bleibt also stehen als Rest des ventralen Gekröses

und ist die primäre Zw.-Anlage. — Auf den Seiten dringen die beiden Ductus Cuvieri dorsal- und kranialwärts gegen die Leibeshöhle vor; dadurch entsteht die Membrana pleuropericardiaca, die l. Abgrenzung der Herzbeutelhöhle. Die Recessus pariet. werden infolgedessen zu den Pleurahöhlen, doch bleibt ihre kaudale Öffnung noch erhalten. Gleichzeitig entstehen auch die Lungen, die auf den dorsolateralen Leberlappen stoßen. Auch auf der dorsalen Wand des Recess. pariet. dors. bildet sich eine Leiste, die mit der Membr. pleuroperic. zusammenhängt und von kraniallateral nach caudalmedial verläuft. Ebenso bildet sich auf der gegenüberliegenden ventralen Wand der Rec. pariet. dors. eine Falte, die sich nach medialcaudal bis zum Ausgangspunkt der l. Falte erstreckt. Beides sind die Uskowschen Pfeiler, die miteinander und dem Sept. transv. verwachsen. Die Konvexität des Zw. liegt ursprünglich nach unten. Das Sept. transv. zerfällt in 2 Schichten, die nach der Herzbeutelhöhle und der Leber zugekehrt und durch lockeres, faseriges Bindegewebe miteinander verbunden sind. Dazwischen wächst von der Rumpf-, besonders von der Dorsalwand her die Muskulatur. — Dort, wo sich das Sept. transv. in die Membr. pleuroperic. fortsetzt, lagen anfänglich die N. phrenici. Mit der Membran wandern sie in die Brusthöhle.

Sehen wir uns jetzt die Entwicklungsgeschichte des Zw. auf ihre Verwertungsmöglichkeit zur Erklärung der Entstehung der R. d. an, so müssen wir sagen, daß sie nicht dazu verwendbar ist. Denn niemals bestand eine stärkere Ausbuchtung nach oben, die etwa erhalten gegeblieben sein könnte. Dagegen ist es leicht zu erkennen, daß das Unterbleiben der Verwachsungen Zw.-Hernien zur Folge haben kann; für unsere Zwecke ist dieses aber wertlos.

Nun macht Eggeling darauf aufmerksam, daß bei Schneider (6) der l. Leberlappen nur klein war. Dies könnte vielleicht eine Art von Bruchanlage darstellen. Diese Erklärung gewinnt an Wahrscheinlichkeit, wenn man bedenkt, daß auch Doering (4) über dasselbe berichtet. Doch in derselben Beschreibung finden wir etwas, was die Verkleinerung vielleicht nur als sekundär bedingt erscheinen läßt. Die ganze Leber war hier nämlich klein und seitlich zusammengedrückt. Da nun infolge der eigenartigen anatomischen Verhältnisse der l. Leberlappen sicher stärkerem Druck ausgesetzt ist, mag wohl eine Druckatrophie vorgelegen haben. Ätiologisch ist dies also wahrscheinlich ebensowenig zu verwerten wie der Umstand, daß einige Male dieser Lappen nach oben umgeklappt gefunden wurde. — Außerdem ist aber die Leber während der ersten Hälfte der Schwangerschaft ein symmetrisches und sehr kompaktes Organ, so daß damit schon die Annahme, die R. d. entstände durch Störungen in der Leberanlage, im höchsten Grade unwahrscheinlich wird.

Magen und Herz können wohl kaum in Betracht kommen, um ein Licht auf die Ätiologie der R. d. zu werfen.

Somit bliebe nur noch die Lunge übrig, und hier ist die Erklärung unseres Erachtens nach gelungen. Das Verdienst kann Baetge für sich in Anspruch nehmen, wenn auch schon vorher Doering einen ähnlichen Gedanken gehabt hat. Er geht von den Druckverhältnissen im Brustraum

aus. Eine Vermehrung des Abdominaldrucks würde seiner Meinung nach zwar eine Höherlegung der Ansatzstellen des Zw., zugleich aber auch eine Erweiterung der unteren Brustapertur zur Folge haben. In einem von ihm zitierten Falle von Tendeloo (kongenitaler Bauchtumor) war sogar das Zw. abgeflacht. Für die Druckverhältnisse im Brustraum sind folgende Größen maßgebend: 1. Thoraxwand, 2. Zw., 3. Herz, Lunge und große Gefäße. Bei Druckverminderung muß mindestens eins dieser Organe darunter leiden, und es können so entweder Deformierungen des Thorax oder Emphysem oder R. d. entstehen. Der Grund für die Verminderung des Innendrucks ist nach seiner Ansicht eine zu geringe Entwicklung der l. Lunge. Daß das möglich ist, beweist ein auch von ihm angeführter Fall von Schmit. Es handelt sich dort um die Leiche eines Knaben vom 8. intrauterinen Monat, dem beide Lungen mitsamt den Pleuren fehlten. In der r. Brusthälfte bis zur 6. Rippe herab lag das Herz, l. lag das Zw. von der 2. bis 4. R. der Brustwand an. Darüber befand sich Fett bis zur Subclavia hinauf. Um aber zu unserm Thema zurückzukehren: Durch die Hypoplasie der l. Lunge fehlt dem vordringenden Wachstum der Bauchorgane der Widerstand, und so kommt es zur Ausfüllung der l. Brusthälfte durch Bauchorgane unter Empordrängung der l. Zw.-Hälfte. Eine Schwierigkeit besteht aber doch bei dieser Erklärung, nämlich, daß die Leber keinen Widerstand leistet. Denn wie wir eben erst erfahren haben, ist während der ersten Monate der l. Leberlappen ebenso groß wie der r. Eine gegenteilige Meinung von Baetge ist ein Irrtum.

Die l. Lunge weist auch in allen sezierten Fällen nur nebensächliche im Leben entstandene Veränderungen auf, nie eine Kompression, die bei späterer Entstehung doch wahrscheinlich wäre. Über diesen Punkt werden wir aber noch weiter unten zu sprechen haben.

Für die kongenitale Entstehung sprechen ferner andere gleichzeitig vorhandene Mißbildungen, sowie die lange anhaltende Symptomlosigkeit, die doch ein Zeichen dafür ist, daß der Träger der Krankheit an den Zustand gewöhnt ist.

Ein ferneres für die Ätiologie wichtiges Moment ist das Verhalten des l. Phrenicus. In nicht weniger als 4 von den sezierten 10 Fällen, über die hier berichtet wird, hat man eine Schädigung der Nerven gefunden, und tatsächlich nimmt auch eine ganze Reihe von Autoren an, daß dies eine R. d. zur Folge haben könne. Eppinger meint zwar mit Bezug auf den Fall Glaser (5), daß die geringe Schädigung hier gegen den Zusammenhang spricht. Aber 1. bestand hier doch eine, wenn auch unbedeutende Atrophie, 2. jedoch kann jede Krankheit verschiedene Ursachen haben, und wenn die eine bei einem Kranken nicht vorliegt, kann man nicht daraus schließen, daß sie überhaupt keine Bedeutung hat.

Ebenso kann nicht anerkannt werden, wenn Doering als Hauptgrund gegen die spätere Entstehung, etwa durch Phrenicuslähmung, anführt, daß dann Deformationen der Thoraxwand eintreten müßten. Diese können gewiß sich bilden, brauchen es aber nicht bei der doch sehr langsamen Entwicklung einer R. d. Und wie wir oben gesehen haben, wirkt eine Verminderung des Innendrucks auch auf Lunge und Zw.; wenn wir

hier also eine · R. d. und keine Wanddeformität oder kein Emphysem haben, so ist damit der Forderung nach einer Schädigung der Nachbarorgane vollauf Genüge geleistet.

Größeres Gewicht ist auf die Tatsache zu legen, daß bei den reinen Fällen von R. d. (also mit Ausnahme des 2. von Thoma [2]) niemals eine Lungenkompression gefunden worden ist. Aber schließlich könnte man sich vielleicht auch denken, daß bei der langen Dauer der Erkrankung sekundär eine Inaktivitätsatrophie stattgefunden haben könne, also eine ursprünglich vorhanden gewesene Kompression nachträglich geschwunden ist.

Nun kommt aber noch eine Beobachtung, die direkt gegen die Phrenicuslähmung als ätiologischen Hauptpunkt spricht. Nach den Untersuchungen von Cavalié (nach Heß), Hellin u. a. wird nämlich das Zw. nicht allein vom Phrenicus der einen Seite, sondern auch durch Anastomosen von der andern her, sowie durch Äste der Intercostalnerven innerviert, so daß es sich selbst bei Phrenicusdurchschneidungen weiter bewegt. Man wird also die Phrenicusatrophie bei R. d. als sekundär entstanden, als Inaktivitätsatrophie ansprechen müssen. Doch müssen wir auf den Phrenicus noch einmal zu sprechen kommen.

Was von der Phrenicusatrophie gilt, kann man auch von der etwaigen Entstehung durch primäre Muskelatrophie des Zw. sagen in bezug auf Thoraxwand und Lungenkompression. Weiterhin ist, abgesehen davon, daß bald eine fibröse, bald eine fettige Degeneration der Muskulatur gefunden wurde, keine Krankheit bekannt, die eine solche auf die Hälfte eines Muskels beschränkte, sonst keinen andern Körpermuskel ergreifende Degeneration zur Folge hätte. Falkenstein wenigstens hat in seinen Fällen stets das ganze Zw. beteiligt gefunden. Wenn man sich nun aber andererseits die scharfe Abgrenzung des Gesunden vom Kranken ansieht (man achte z. B. im Glaserschen Falle [5] auf die Kreuzung der mittleren Schenkel), so kann man sich das eigentlich nur erklären, wenn man annimmt, der Phrenicus sei doch ganz oder teilweise schuld an der Atrophie. Demnach ist also eine vollständige Ablehnung der Lehre von der R. d. als Folge einer Phrenicusatrophie nicht gestattet.

Inwiefern eine R. d. durch Trauma entstehen könne, vermögen wir nicht einzusehen, allenfalls durch Phrenicusschädigung. Dagegen können selbstverständlich Unfälle Incarcerationen und ähnliche Vorgänge auslösen.

Während wir bisher die Verringerung des Drucks im Brustraum als letzten Grund der R. d. kennen gelernt haben, hat Hoffmann und nach ihm Franck das Problem von der anderen Seite her zu lösen versucht. indem sie annehmen, daß der geblähte Magen bzw. die Flexura lienalis das Zw. von unten her emportreiben. Besonders Hoffmann hat sich viel mit der chronischen Magenblase beschäftigt. Diese entsteht durch Magenerkrankungen, habituelle Verstopfung, vielleicht auch Muskelerkrankung des Zw. Jedenfalls soll der Magen oder Darm das Zw. heben und durch die dauernde (nicht vorübergehende) Hochdrängung zur R. d. führen. Diese erzeugt wieder Obstipation, so daß der Circulus vitiosus

geschlossen ist. Und tatsächlich scheinen einige Beobachtungen diese Ansicht zu bestätigen. Zunächst beschreibt Hirsch einen Versuch, bei dem er 2 eklatische Mägen blähte und dabei die große Kurvatur durch die Hand fixierte. Dadurch wurde ein Zw.-Hochstand mit Verschiebung der Herzdämpfung erzielt. Ferner erwähnt Beltz, daß in seinem 2. Falle (14) das Zw. bei angehaltenem Stuhl höher stand. Aber trotzdem hat diese Erklärung wenig Wahrscheinlichkeit für sich. Denn wie Königer ausführt, müßten dann bei der Häufigkeit der Magenblase mehr Fälle von R. d. bekannt sein, ein Schluß, der aber gewiß angreifbar ist. Vor allem jedoch kann wohl eine allmähliche Hochtreibung nie eine so starke Atrophie der Zw.-Muskulatur zur Folge haben, wie sie doch beschrieben ist. Und tatsächlich ist es schon Thoma aufgefallen, daß in dem einzigen sicheren Falle (2) von erworbener R. d. die Zw.-Muskulatur zwar stark gedehnt und gespannt, aber immer noch deutlich erhalten ist. Folglich wird man die Theorie Hoffmanns ablehnen müssen. Er selbst scheint auch diese nicht mehr mit derselben Energie zu verteidigen, da er in einem späteren Aufsatz sagt, zur Entstehung der R. d. müßte die Muskulatur durch pleuritische oder peritonitische Prozesse geschädigt sein. Bevor aber nicht neues Sektionsmaterial dafür den Beweis bringt, können wir uns nicht zu seinen Lehren bekennen.

Fassen wir die Ergebnisse unserer Betrachtungen kurz zusammen, so finden wir folgendes:

1. Die sehr seltene Relaxatio diaphragmatica ist gekennzeichnet durch eine sehr starke Ausbuchtung einer, fast immer der l. Zw.-Hälfte.
2. In ihren Erscheinungen ähnelt sie sehr einer Hernia diaphragmatica.
3. Die Differentialdiagnose ist schwierig, aber doch zu stellen, und zwar mit Hilfe der Messung des Mageninnendrucks, noch sicherer auf röntgenologischem Wege, indem man Zw. und Magenwand getrennt darzustellen sucht.
4. Die R. d. ist wahrscheinlich kongenital; jedoch ist eine Entstehung infolge von Phrenicuslähmung nicht ganz von der Hand zu weisen.

VII. Ergebnisse und Richtlinien der Epilepsietherapie, insbesondere der Brombehandlung in Verbindung mit salzarmer Kost.

Von

A. Ulrich-Zürich.

Literatur.

In der Arbeit von H. Steffen sind 128 Einzelarbeiten über die salzarme Kost aufgeführt. Literaturangaben finden sich ferner bei Binswanger, Long, Balint.

1. Ammann, R., Die Erkrankung und Sterblichkeit an Epilepsie in der Schweiz. Inaug.-Diss. Zürich. 1912.
2. — Die Brombehandlung der Epilepsie. Therap. d. Gegenw. 1912. Heft 12. S. 535.
3. — Über Brompräparate. Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 23.
4. Bàlint, Über die diätetische Behandlung der Epilepsie. Berliner klin. Wochenschrift. **28.** 1901.
5. — Weitere Beiträge zur diätetischen Behandlung der Epilepsie. Zentralbl. f. Neurol. u. Psych. **8.** 1903.
6. — Ebenda. 1913. Heft 9. S. 547.
7. Bardet, G., Un nouveau procédé d'administration des bromures. Bull. gén. de thérap. 2. Livraison. Juli 1913. S. 71.
8. Binswanger, O., Die Epilepsie. Wien und Leipzig. 2. Aufl. 1913. S. 412.
9. Bolgar, Archiv internat. d. Pharmacodynamie et de Therapie. **20.** 1910. S. 75.
10. Böß, Epilepsie und Sedobrol. Allgem. Zeitschr. f. Psychiatrie. **70.** 1913. Heft 3 u. 4. S. 568.
11. Carnot, Nedey, Paris Medicale. 1912. Heft 15. S. 361.
12. Demole, V., Réalisation pratique du traitement déchloruré de l'épilepsie par le Sédobrol. Rev. méd. de la Suisse romande. Mai 1913. Nr. 5. S. 403.
13. Donath, J., Die Entstehung der salzlosen Diät in der Behandlung der Epilepsie. Epilepsia. **4.** Juli 1913. Heft 3. S. 568.
14. Engelen, Über Sedobrol. Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 26. S. 257.
15. Erlenmayer, A., Über Epilepsiebehandlung. Berliner klin. Wochenschr. Mai 1913. Nr. 18. S. 813.
16. Eulenburg, A., Ein Fortschritt in der diätetisch-pharmazeutischen Epilepsiebehandlung. Med. Klin. 1913. Nr. 5. S. 178.
17. Kümmel, Operative Behandlung der Epilepsie. Auszug aus dem Sitzungsbericht des Hamburger ärztlichen Vereins. Hamburger Ärzte-Korrespondenz. 1912. Nr. 49. S. 554.
18. Laudenheimer, Über einige Arzneimittel und Methoden zur Epilepsiebehandlung. Therap. d. Gegenw. 1900.
19. — Über den Chlor- und Bromstoffwechsel der Epileptiker. Arch. f. Psychiatrie. **34.** Sitzungsbericht. S. 1082.
20. — Zur Behandlung und Theorie des Bromismus. Zentralbl. f. Neurol. u. Psych. 1910. Nr. 9.
21. Leva, J., Der Chlor- bzw. Chlornatriumgehalt der gebräuchlichsten Nahrungs- und Genußmittel. Arch. f. Verdauungskrankh. **16.** 1910. Heft 3. S. 267.
22. — Zur Praxis der kochsalzarmen Ernährung. Med. Klin. 1910. S. 782.

23. Leva, J., Zur Technik der kochsalzarmen Ernährung. Veröff. der Balneologischen Gesellschaft. 32. Versamml. Berlin 1911.
24. Long, E., Le traitement prolongé de l'épilepsie par les bromures et l'hypochloruration alimentaire. Rev. de méd. et hyg. trop. Nr. 10. Oktober 1909.
25. Maier, H., Versuche mit einer neuen Art der Bromdarreichung bei salzarmer Kost („Sedobrol"). Münchner med. Wochenschr. 1912. Nr. 36. S. 1951.
26. Muskens, Die Bedeutung und die Beschwerden der Kochsalzenthaltung und die Behandlung der Epilepsie. Zentralbl. f. Neurol. u. Psych. 1905.
27. Richet et Toulouse, Effets d'une alimentation pauvre en chlorures sur le traitement de l'épilepsie par le bromure de sodium. Acad. des Scienc. 20. Nov. 1899.
28. Sautier, F. E., Über Zusammensetzung und Calorienwert einiger gekochter Speisen. Inaug.-Diss. Basel. 1912.
29. Schott, Erfahrungen mit Sedobrol bei der Behandlung der Epilepsie. Psych. neurol. Wochenschr. 1913. 25.
30. — Über die Sedobrolbehandlung der Epilepsie in der allgemeinen Praxis. Med. Korr.-Blatt des Württemb. ärztl. Landesvereins. 1913. 41.
31. Steffen, H., Die salzarme Kost in der Behandlung der Epilepsie. Inaug.-Diss. Zürich. 1912.
32. — Über die rationelle Durchführung der Brombehandlung bei chlorarmer Diät. Schweiz. Rundschau f. Med. 1913. Nr. 7. S. 282.
33. Strauß, H., Die Methodik der salzarmen Ernährung bei Bromkuren (insbesondere bei Epilepsie). Aus der Festschrift zum 40jährigen Bestehen der Edelschen Heilanstalt. Von Max Edel, Berlin 1909. S. 70.
34. Toulouse, Traitement de l'épilepsie par les bromures et l'hypochloruration. Soc. méd. des hôpit. de Paris. 12. Jan. 1900.
35. — Du sel dans l'alimentation des épileptiques. Revue générale. Gaz. des hôpit. 21. Juli 1900.
36. — Bons effets de l'hypochloruration en thérapeutique. Gaz. des hôpit. 1904.
37. Ulrich, A., Mitteilungen über fünfjährige Erfahrungen der Epilepsiebehandlung bei salzarmer Kost. Münchner med. Wochenschr. 1912. Nr. 36. u. 37. S. 1947 u. 2007.
38. — Die salzarme Kost in der Behandlung der Epilepsie. Epilepsia. 4. 1912. Heft 1. S. 1 bis 13.
39. — Über die praktische Verwendung des Kochsalzes in der Behandlung der Epilepsie. Zentralbl. f. Neurol. u. Psych. 1910.
40. — Weitere Mitteilungen über die praktische Verwendung des Kochsalzes in der Behandlung der Epilepsie. Münchner med. Wochenschr. 1910. S. 1173.
41. Voisin, A., De l'emploi du bromure de potassium dans les maladies nerveuses. S. 243. Mémoire couronné par l'Acad. de Méd. Paris 1875.
42. Widal et Javal, La cure de déchloruration. Paris 1906.
43. Wratschko, F., Sedobrol „Roche", ein neues Brompräparat. Pharmazeutische Presse. Wien. 17. Mai. 1913. Heft 20. S. 194.
44. v. Wyß, H., Die pharmakologischen Grundlagen der Bromtherapie bei der genuinen Epilepsie. Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 8. S. 345.
45. — Über das Verhalten der Bromsalze im menschlichen und tierischen Organismus. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 55. S. 266. 59. S. 186.
46. — Über die therapeutische Anwendung der Bromsalze auf experimenteller Grundlage. Med. Klin. 1908. S. 1794.
47. — und Ulrich, Die Bromtherapie der Epilepsie auf experimenteller Grundlage. Arch. f. Psychiatrie. 46.
48. v. Zumbusch, Bromexantheme. In Riekes Lehrbuch der Hautkrankheiten. Jena 1909.

Wenn wir die alte Frage aufwerfen, ob es überhaupt einen Zweck habe, die epileptischen Anfälle zu bekämpfen, so müssen wir dieselbe auf Grund der Erfahrungen namhafter Autoren und unserer eigenen

Beobachtungen für die Mehrzahl der Epileptiker entschieden bejahen, obwohl wir uns dabei bewußt sind, daß wir nur gegen die Causa occasionalis und nicht gegen die Causa efficiens der Krankheit therapeutisch vorgehen können. Wir dürfen zunächst konstatieren, daß sich die Großzahl der Epileptiker ohne Anfälle subjektiv wohler fühlt als mit Anfällen, ganz abgesehen von den Aufregungen, welche die Anfälle besonders bei der Umgebung der Kranken jeweilen hervorrufen. Wir beobachten sodann, daß Epileptiker ohne Anfälle sozial tüchtige und glückliche Menschen sein können, während Kranke mit Anfällen an ihrem Fortkommen sich gehindert fühlen und schon dadurch deprimiert werden. Ferner wissen wir, daß die nicht behandelten Epilepsien öfters Tendenz zur Vermehrung der Anfälle zeigen, während die rationell behandelten Kranken auch nach Jahren noch ihre Attacken verlieren können. Mit dem Verschwinden der Anfälle verschwinden aber auch die postparoxysmalen Folgezustände, so daß die sog. Verblödung, die sonst progredient ist, aufgehalten werden kann.

Den schädigenden Einfluß auf das somatische und psychische Befinden der Epileptiker können wir täglich wahrnehmen, ohne allerdings die mannigfaltigen Erschöpfungserscheinungen bis jetzt wissenschaftlich näher bestimmen zu können. Wir können in dieser Hinsicht nur feststellen, daß die Patienten, sobald die Anfälle sich häufen und die anfallsfreien Zeiten sich verkürzen, sich nicht mehr zu erholen vermögen und deswegen auch physisch und psychisch geschwächt bleiben.

Allgemein sollte bekannt sein, daß die Anfälle jeden Epileptiker in direkte Lebensgefahr bringen. Nach Ammann sterben 62 Proz. der Epileptiker infolge der Epilepsie, 42 Proz. direkt im Anfalle; $^2/_5$ der in den Irrenanstalten der Schweiz gestorbenen Epileptiker verloren ihr Leben im Status epilepticus. Unfälle mit tödlichem Ausgange im epileptischen Anfall sind häufig; sei es durch Ersticken (Fallen auf das Gesicht oder Liegen auf dem Gesicht im Bette), durch Aspiration während des Essens (selten), oder sei es durch Ertrinken, durch Verbrennung oder durch Stürze. Es prävalieren, wie Ammann nachgewiesen hat, bei solchen Unfällen die Schädelverletzungen. Persönlich beobachtete ich früher wiederholt Serien von Attacken, die infolge von Sturz auf den Schädel im Anfall auftraten, einmal sogar mit letalem Ausgange. Offenbar spielt bei den letzteren Unfällen die Commotio cerebri eine wesentliche Rolle, aber auch Blutungen in die Hirnrinde kommen vor (Plaques jaunes waren ehedem ein häufiger Autopsiebefund in unserer Anstalt).

Aber nicht allein zur Verhütung von Lebensgefahren und Verletzungen, die jedem Epileptiker im Anfalle drohen können, ist die konsequente Behandlung indiziert, sondern vor allem zur Erzielung einer besseren beruflichen und sozialen Stellung der Kranken (siehe S. 377). Doch schon hier seien in Kürze einige Beispiele angeführt, bei denen nach jahrelanger Dauer der Epilepsie und bei Patienten, die sogar als insanabel gelten mußten, noch ein unverkennbarer Erfolg sich zeigte, indem Patienten, die mit Anfällen absolut arbeitsunfähig waren, ohne Anfälle arbeitsfähig wurden.

E. H. Sch., geb. 1876. Dauer der Epilepsie 34 Jahre. Die Epilepsie begann bei dem Kranken im 2. Lebensjahre; doch konnte derselbe die Schule besuchen,

weil die Anfälle in der Jugend selten auftraten. In den letzten Jahren vor dem Anstaltseintritte wiederholten sich die tonisch-klonischen Anfälle alle 4 bis 5 Wochen, oft in Serien. Der behandelnde Arzt schrieb uns: „Zur Zeit der Anfälle treten Angstzustände auf, Unruhe, mitunter mehrere Tage andauernde vollständige Verwirrtheit, auch stuporöse Zustände mit Wiederholungen der gleichen Worte.“ Patient war zu keiner Arbeit mehr fähig. Er wurde zu Hause mit Bromsalzen zur Zeit der Anfallsperioden ohne große Wirkung behandelt; dagegen seien bei Unruhen und Aufregung Morphiuminjektionen von Erfolg gewesen. 2 Jahre vor dem Anstaltseintritt sprang Patient, wohl in verwirrtem Zustande, zu Hause aus einem Fenster des 3. Stockwerkes, ohne sich ernstlich zu verletzen. Patient habe auch „mehr als nötig“ getrunken. Beim Anstaltseintritt am 2. Januar 1905 war der körperlich außergewöhnlich kräftige Patient verwirrt und erregt. Es wurden nun während der ersten Jahre bei dem Patienten typische schwere tonisch-klonische Anfälle beobachtet und namentlich nach den Anfällen war Patient sehr erregt, aggressiv und gefährlich Patient trank u. a. seinen Urin, in der Absicht, Suicid zu begehen. Trotz 5 g Bromnatrium besserte sich der Zustand nicht. Patient lag jahrelang untätig herum, oder blätterte in einem Buch oder schrieb nutzlos Zahlen untereinander. Über die Zahl der durchgemachten Anfälle gibt die folgende Zusammenstellung Auskunft:

Jahr	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	Totalzahl d. Anfälle pro Jahr	Durchschnittszahl pro Monat
1905	4	1	5	5	13	6	2	6	8	3	4	5	64	5,3
1906	6	3	5	4	1	3	5	2	3	3	9	3	47	3,9
1907	1	3	3	2	4	4	5	—	2	3	3	4	34	2,8
1908	7	2	5	5	3	5	5	1	2	9	3	4	51	4,3
1909	2	3	3	2	4	5	—	2	3	2	2	13	41	3,4
1910	12	18	5	3	5	7	10	1	5	5	2	2	75	6,3
1911	3	—	—	—	2	2	—	1	—	3	2	—	13	1,1
1912	—	—	—	—	5	—	—	—	—	—	—	—	5	0,4
1913	—	—	—	—	—	—	—							

Vom Februar 1911 an, d. h. mit Einführung der salzarmen Suppe, besserte sich der Zustand, und vom Dezember 1911 an, nach Einführung der Sedobroltabletten, 5 pro die, blieb Patient anfallsfrei mit Ausnahme des Monats Mai 1912. In diesem Monate wurde infolge eines Versehens dem Patienten das Sedobrol während 10 Tagen entzogen und prompt stellten sich 4 starke und ein schwächerer Anfall ein, — ein Beweis, daß die Epilepsie bei Sch. noch vorhanden war. Seither ist Patient anfallsfrei geblieben; er ist ruhig, gleichmäßig, nie verwirrt und arbeitet täglich in unserer Holzspalterei.

Eines weiteren Falles sei hier gedacht, der überzeugend beweist, was eine konsequente Behandlung leistet.

Eugen J., 32 Jahre alt, seit 1904 in der Anstalt für Epileptische. Vater luetisch, Mutter gesund. Patient war bei der Geburt normal, zeigte eine sehr gute geistige Entwicklung. Mit 12 Jahren Beginn der Krankheit. Anfallsweise auftretendes Ameisenkribbeln im linken Arm; später auch im linken Bein, zuweilen Migräne. Mit 13 Jahren Anfall mit Bewußtseinsverlust und erster schwerer, konvulsiver Anfall. Kur in Wörishofen ohne Erfolg. Zahl der Anfälle stieg bis 15, bei Tag und Nacht. Mit 16 Jahren überwiegend nächtliche Anfälle, mit Pausen von 15 Tagen bis 5 Wochen, jedes Jahr eine längere Krise, wobei er dann bis zu 3 Wochen bettlägerig war. Mit 22 Jahren alle 8 Tage 1 bis 2 Anfälle in der Nacht. Patient wurde sehr schwerfällig, unbesinnlich und er sprach wenig. Im Anfang der Erkrankung nahm Patient kurze Zeit Brom. Dieses Mittel ergab aber ein sehr schlechtes Resultat, „da es den Magen ganz verdarb und ohne Einfluß auf die Anfälle blieb“. Mit 20 Jahren wurde dann wieder mehrmals Brom vorübergehend verabreicht, angeblich mit dem gleichen Resultate wie früher; das Brom wurde dann ganz ausgesetzt. Beim Anstaltseintritt im Februar 1904 bot Patient das Bild eines dementen Epileptikers: sehr langsam, umständlich, von schwerer Auffassung, mit

schwachem Gedächtnis, launisch, ging außer dem Arzte allen Bewohnern der Anstalt aus dem Wege. Dieser Zustand hat sich also ganz ohne Brom entwickelt. In der Anstalt anfänglich alle 5 bis 12 Tage 1 bis 2 ganz schwere tonisch-klonische Anfälle mit nachheriger tagelang dauernder, fast vollständiger Demenz. Die Angehörigen waren anfangs gegen Bromdarreichung. Vom 12. Januar 1905 an erhielt Patient dann aber täglich 2,5 g Bromkali; vom 9. Februar an 3,3 g Bromkali; vom 1. Februar 1906 an 5 g Bromkali. Brom wurde ganz gut vertragen.

Vom 7. bis 25. Februar 1906 nach einer Pause von 63 Tagen eine Serie von 6 Anfällen; vom 22. bis 29. April, nach einer freien Pause von 40 Tagen, eine Serie von 11 Anfällen; vom 1. bis 10. Mai dann noch weitere 19 Anfälle; vom 2. Juni bis 5. Juli nach freiem Intervall von 22 Tagen 20 Anfälle. Vom 13. September bis 1./10. Juni 1907 nach freiem Intervall von 70 Tagen eine Serie von 70 Anfällen usw., dann vom 17. bis 28. September 1907 nach freiem Intervall von 103 Tagen eine Serie von 22 Anfällen; vom 29. Januar bis 21. Februar 1908 nach freiem Intervall von 36 Tagen 28 Anfälle. Vom |14. bis 27. Juli 1908 nach freiem Intervall von 77 Tagen 31 Anfälle. Vom 27. Juli an frei bis zum 17. Oktober (82 Tage).]

Im Februar 1909 traten noch 30 Anfälle auf und seither ist Patient vollständig frei von Anfällen geblieben, also über 4 Jahre. Dabei ist er psychisch gleichmäßig; er arbeitet körperlich und geistig fleißig und macht größere Reisen, sogar ins Ausland, ohne jeden Nachteil. Patient nimmt immer noch 4,5 g Sedobroltabletten pro die, da wir bei dieser früher so schweren Erkrankung nicht den Mut haben, die Brommedikation zu reduzieren, zumal Patient dieselbe vorzüglich toleriert. Es ist das geradezu ein klassischer Fall zum Beweis der deletären Folgen der Anfälle und der Wirksamkeit und Ungefährlichkeit einer rationellen Bromtherapie.

Wenn nun auch bei den erwähnten Beispielen keine Restitutio ad integrum der Intelligenz und des Charakters möglich war, so sind doch aus beiden Patienten arbeitsfähige und arbeitsfreudige Anstaltsinsassen geworden, die sich und den andern nicht mehr zur Last fallen.

Wenn wir heute in der Bromtherapie, zumal in der Dosierung des Broms, nicht mehr auf die alte schablonenhafte Methode angewiesen sind, so verdanken wir dies den neuen experimentellen Untersuchungen*), die folgende wichtige Aufklärungen über die Bromwirkung gezeitigt haben:

„Bei dauernder Verabreichung gleicher Mengen von Bromalkalien**) tritt bekanntlich eine allmählich steigende Retention von Brom ein, indem zugleich eine Verminderung des Chlorbestandes des Organismus zustande kommt. Die Retention ist die Folge mangelnder elektiver Ausscheidung der Bromionen durch die Niere, die Chlor- und Bromionen gleich behandelt, im Gegensatz zu Jod, das rasch — wenigstens in der Hauptmenge — entfernt wird (Frey). Die Größe der Retention hängt in erster Linie ab von den Zufuhrmengen von Br und Cl. Je weniger Kochsalz gleichzeitig mit Bromnatrium gegeben wird, desto größer ist die Anreicherung von Br im Körper, und umgekehrt. In zweiter Linie beeinflussen Flüssigkeitszu- und -ausfuhr, Körpergewicht und wahrscheinlich

*) Büchner, Fessel, Frey, Hondo, Laudenheimer, Nenki und Schoumow-Simanowsky, v. Wyß, Ellinger und Kotake u. a. (s. Literatur bei v. Wyß).

**) Es kommen nur die Bromalkalien in Betracht, da die organischen Brompräparate keine oder ungenügende antiepileptische Wirkung zeigen (Ammann, Ernst usw.)

individuelle, noch nicht genau bekannte Faktoren die Bromspeicherung. Das zurückgehaltene Brom findet sich als Ion im Blutserum, überhaupt in der Körperflüssigkeit, deren osmotischer Druck dadurch konstant bleibt, daß eine gewisse Menge von Cl-Ionen daraus verschwindet, und, in welcher Form ist noch fraglich, in gewissen Depots, für die die Haut namentlich von Bedeutung zu sein scheint" (von Wyß).

Der Antagonismus des Chlors und des Broms ist zur Evidenz bewiesen und es steht die Tatsache fest, daß Anwesenheit von Chlor die Bromwirkung vermindert und Abwesenheit von Chlor die Bromwirkung erhöht; die Bedeutung der salzarmen Kost gründet sich auf dieses Faktum: „Jede Therapie mit Bromsalzen, die nicht gleichzeitig die Kochsalzdarreichung berücksichtigt, bedeutet eine Therapie aufs Geratewohl und in den Tag hinein" (von Wyß).

Der Kern der Frage liegt mithin in der richtigen gleichzeitigen Dosierung von Chlor und Brom, und diese wiederum hängt eng mit der Technik der salzarmen Kost zusammen.

Toulouse und Richet, die das salzarme Regime einführten (1899), verordneten ursprünglich folgende spezielle Diät: 1000 g Milch, 300 g Ochsenfleisch, 300 g Kartoffeln, 200 g Mehl, 70 g (2) Eier, 50 g Zucker, 10 g Kaffee, 40 g Butter; sie wurde unter folgender Form gegeben;

7 Uhr früh $^1/_4$ Liter Milch,
11 „ Kaffee mit 2 Krapfen, hergestellt aus Eiern, Mehl, Milch und Zucker,
3 „ Brei aus in kochender Milch eingerührtem Mehl und Zucker,
$5^1/_2$ „ ungesalzene Bouillon, ohne Salz gekochtes Fleisch, ungesalzene, in Butter gebratene Kartoffeln.

Kein Wein; Milch diente neben Wasser als Getränk.

In dieser Nahrung sollen angeblich 2 g Kochsalz vorhanden sein, dazu erhielten die Patienten pro die 2 g Bromnatrium. Später empfahl Toulouse den Kochsalzgehalt nicht unter 5 g pro die herabzusetzen.

Balint, der sich um die Methodik der salzarmen Ernährung besonders verdient gemacht, stellte folgende Diät zusammen: „1000 bis 1500 g Milch, 40 bis 50 g Butter, 3 Eier, 300 bis 400 g Brot und Obst. Alle diese Speisen wurden von den Patienten ohne Salz verzehrt, was weiter keine Schwierigkeiten bereitete; das Brot hingegen, das ohne Salz ungenießbar war, ließ er mit jener Bromdosis salzen, die der Patient täglich einzunehmen hatte. Der Caloriengehalt der Speisen betrug auf diese Weise 2300 bis 2400 Calorien, der Chlornatriumgehalt überstieg nur um weniges 2 g; der Patient erhielt so im Brote (Bromopan) auch seine Medizin, welche — nebenbei bemerkt — dem Brote einen ganz annehmbaren Geschmack verlieh."

Da diese strenge Kur nicht auf die Dauer durchführbar war, verordnete Balint nach einer gewissen Zeit eine gemischte Kost, die auch Fleisch und Gemüse enthielt, und bei der Zubereitung der Speisen ließ Balint statt NaCl, NaBr verwenden.

Außer den genannten Autoren haben namentlich Strauß, Widal und Leva die salzarme Ernährung weiter ausgebaut; das salzarme Regime wurde sodann von einer Anzahl von Autoren durchgeprüft*), freilich meistens nur während einigen Monaten angewendet; einzig Long hat unseres Wissens 4 Fälle während 7 Jahren behandelt.

Obwohl die Mehrzahl der Autoren anerkennenswerte Erfolge verzeichnete, erfreut sich doch die Methode der salzarmen Kost kombiniert mit Brom einer allgemeinen Anerkennung auch heute immer noch nicht. Warum dies der Fall ist, haben wir bereits unter Hinweis auf folgende drei Gründe anderswo dargelegt:

1. Die salzarme Kost schmeckt so fade, daß sie von vielen Patienten nur mit Widerwillen eingenommen und nach längerer oder kürzerer Zeit sogar refüsiert wird. Zugleich schädigt sie den Appetit sehr empfindlich.

2. Die Herstellung einer mundgerechten salzarmen Kost war bisher so kompliziert, daß die meisten Küchen versagten.

3. Viele Ärzte haben die salzarme Kur unterbrochen, sobald sich leichtere Bromismuserscheinungen zeigten, oder sie mußten die Kur sistieren, weil die Patienten, namentlich bei rigorosem Regime, im Ernährungszustand zurückkamen.

Wir selber haben mit extremem Salzentzug keine guten Erfahrungen gemacht, indem die Patienten, denen das Chlor weitgehend entzogen wurde, zur Kachexie neigten und namentlich bromchlor-überempfindlich wurden, d. h. die Kranken reagierten bei einem kleinen Plus von NaCl mit Anfällen oder sie zeigten bei einem kleinen Plus von Br Intoxikationserscheinungen. Sind die Patienten einmal bromchlor-überempfindlich, so hält es schwer, dieselben ohne Anfallsgefahr wieder an NaCl zu gewöhnen. Dieser Umstand kommt zumal für alle diejenigen in Betracht, die aus der klinischen Behandlung nach Hause zurückkehren, ferner für solche, die Reisen machen usw. Wer das NaCl extrem entzieht und Br verabreicht, darf nicht vergessen, daß auch kleine Dosen Brom, dauernd gegeben, Maximaldosen sein können. Nur die Anwesenheit von Chlor schützt vor den schädigenden Wirkungen des Broms, und ebenso hat es absolut keinen Wert, die Chlormenge nur für kürzere Zeit, wenn auch noch so weitgehend, einzuschränken.

Weil aber die konsequente Einhaltung einer Ernährung mit konstantem Natrium-Chlorgehalt allerlei Unannehmlichkeiten im Gefolge hat, d. h. weil die diätetischen Vorschriften bei extremer Salzentziehung den Nachteil der Monotonie haben, da der Epileptiker gerade diejenigen Speisen, die landläufig nur gesalzen gegessen werden, wie Brot, Suppe, Fleisch und Gemüse, auf Jahre hinaus ungewürzt genießen soll, sind wir im Laufe der Jahre auf ein Regime moderierter salzarmer Kost gekommen, auf unser heutiges Regime, das an Einfachheit und Bequemlich-

*) Balint, Garbini, Krell, Schlöß, Capelleti, d'Ormea, Schnitzer—Zinkelbach, R. Meyer, Muskens, Lundborg, Dingel, Bökelmann, Dorner, Turner, Gordon, Spratling, Forel, Long, Joedicke, Ulrich u. a. (s. Literatur bei H. Steffen).

keit kaum übertroffen werden kann. Wir geben nämlich die landesübliche Hausmannskost, nur lassen wir alle Suppen (die Suppe enthält 0,9 bis 1 Proz. NaCl, so daß bei reichlichem Suppenkonsum die Patienten allein in der Suppe 10, 20 und mehr g NaCl einnehmen) vollständig ohne Salz kochen und fügen den tischfertigen Suppen an Stelle des Salzes die angemessene Dosis Sedobrol zu. Das Rindfleisch lassen wir ebenfalls ohne Salz kochen, höchstens vor dem Anrichten in die Platten wird es mit leicht gesalzener Fleischbrühe übergossen. Siedkartoffeln werden gar nicht gesalzen. Das Sauerkraut wird vor dem Kochen gut durchwässert, alle übrigen Speisen, wie Braten oder Gemüse, werden schwach gesalzen. Unser Brot enthält ca. 0,8 bis 0,9 Proz. NaCl.

Für das Personal werden die Speisen vor dem Anrichten gesalzen und gewürzt.

In unserer Kost schwankt nun der tägliche Salzgehalt zwischen 7 und 10 und 12 g, während früher der Kochsalzgehalt 20 bis 30 und mehr g pro die betrug. Wir haben dieses Regime nun jahrelang erprobt und auch außerhalb der Anstalt verordnet. Irgendwelche Schwierigkeiten bereitet die Zubereitung nicht und die Patienten werden der Kost nicht überdrüssig. Wir lassen zwei Speisezettel, die von unserer erfahrenen Vorsteherin, Frl. E. Kölle, zusammengestellt wurden, folgen und betonen, daß dieses Regime natürlich beliebig geändert werden kann, sofern keine kochsalzreichen Speisen, wie Schinken, Würste, Käse usw. öfters eingeschaltet werden.

Speisezettel vom Winter 1912.

Mittagessen.

	Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
	Brotsuppe	Reissuppe	Gemüsesuppe	Gerstensuppe	Nudelsuppe	Grießsuppe	Eiergerstensuppe
III. Klasse	Nudeln, Erbsen, Böhnli	Rindfleisch, Kartoffeln in Buttersauce oder Gemüse	Omeletten und Salat oder gebackene Brotschnitten und Obst	Reis- oder Grießbrei, gekochtes Obst	Rindsbraten Rosenkohl, Kartoffeln	Eiermakkaroni, Kartoffelsalat	Würste, gedörrte Bohnen, Sauerkraut oder Risotto
II. Klasse	Gebackene Würstchen, Erbsen, Rhabarberschnitten	Kalbsbraten, Kartoffeln in Buttersauce	Würste, Sauerkraut oder Linsen, Kartoffeln, rohes Obst	Gebackene Brotschnitten, gekochtes Obst	do.	Rindfleich-Ragout, Makkaroni, Salat	Schweinsbraten, gedörrte Bohnen oder Sauer kraut oder Risotto. Obstkuchen
I. Klasse	Hackbeefsteak, Bohnen, Kartoffeln, Schokoladepudding	Rindfleisch mit Beilage, wie gewickelte Omeletten, Spinat, rohes Obst	Schweinskottelettes mit Sauerkraut, Kartoffelstock, Creme mit Konfekt	Fisch in Sauce, Kartoffeln, gefüllte Kalbsbrust Carotten, Obst	Rindsbraten, Rosenkohl, Kastanien, Apfelküchlein	Kalbsragout Risotto, gebackene Würstchen, Salat, Rhabarberkompott	Milkenpasteten, Kalbsbraten, Poisverts, Kartoffeln, Obstkuchen oder Torte

Nachtessen.

	Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
III. Kl.	Geröst. Mehlsuppe	Erbsen-suppe	Brotsuppe	Hafersuppe	geröst. Grießsuppe	Brotsuppe	Kaffee mit Brötchen, Butter od. Käse oder Konfitüren
II. Klasse	Abwechselnd: Milch, Makkaroni und Salat, Mais Reis und Grießbrei mit Obst, geröstete Kartoffeln mit Gemüse, Kastanien						
	Spaghetti, Salat und Obst	Grieß- und Schokoladeauflauf mit Vanillemilch	Omeletten, Salat und Obst	Eierschnitten, Obst	Grieß- oder Reisbrei mit Obst	Spiegeleier, geröstete Kartoffeln, Salat	
I. Klasse	Gulasch, Spaghetti	Karthäuserklöße, gekochtes Obst	Omeletten, Salat und gekochtes Obst	Fleischkrapfen, gekochtes Obst	Semmelschnitten, Obst	Kalbfleischpudding, Kartoffelsalat	Schokolade mit Hefebackwerk oder Tee, kalten Aufschnitt, Butter

Speisezettel vom Sommer 1918.

1. Frühstück: I. Kl. Milch und Kaffee oder Schokolade mit Brot, Butter u. Konfitüren,
II. „ „ „ „ „ Hafersuppe mit Brot und Butter,
III. „ Hafersuppe und Brot.

2. Frühstück: II. Kl. Milch und Brot,
III. „ Brot, auf Verordnung des Arztes Milch.
Die Arbeitenden erhalten als Zulage Butter oder Obst.

4 Uhr: Milchkaffee mit Brot, I. Kl. Butter dazu.

Mittagessen.

	Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
	Grießsuppe	Gerstensuppe	Eiergerstensuppe	Reissuppe	Brotsuppe	Gemüsesuppe	Nudelsuppe
III. Klasse	Geback. Mais, Zwetschgen	Hammelbraten, Wirsing, Kartoffeln	Eierschnitten (oder weiche Eier), Mangold, Kartoffeln	Rindfleisch od. Würste geröstete Kartoffeln, Gurken od. Tomatensalat	Makkaroni, Kohlraben	Grieß- oder Reisbrei, gekochtes Obst	Hackbraten Bohnen od. Blumenkohl
II. Klasse	Omeletten, Zwetschgen	Hammelbraten, Wirsing, Kartoffeln, rohes Obst	Bratwürste oder Spiegeleier, Mangold, Kartoffeln	Rindfleisch od. Würste, geröstete Kartoffeln, Kopfsalat, Gurken od. Tomatensalat, Obst	Schweinsbraten, Makkaroni, Kohlraben	Würste, Carotten, Kartoffeln, Zwetschgen, Charcotte	Hackbraten Bohnen od. Blumenkohl, Bremerspeise
I. Klasse	Verschn. Eierkuch., Carotten, Netzwurst, Salat, Obstkuchen	Rindfleisch, gemischter Salat, Hammelbraten, Wirsing, Kartoffeln, rohes Obst	Verlorene Eier, Mangold, Bratwürstchen, Salat, Karamel	Ungarischer Braten, Kohlraben, Kartoffeln, Croquetten Pudding mit Fruchtsauce	Schweinsbraten, Bayrisch Kraut, Kartoffelstock, Anisbrot mit Chaudeausauce	Fisch, Kartoffeln, Kalbfleisch, Vögel, Blumenkohl, Obst	Roastbeef, Bohnen, Kartoffeln, Poulet, Salat, Bremerspeise

Nachtessen.

	Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
III. Kl.	Abwechselnd: Milch, Makkaroni mit Salat oder Obst, geröstete Kartoffeln und Gemüse, Milchbrei und Obst, Mais und Obst.						Kaffee mit Backwerk oder Butter, Konfitüren
II. Kl.	Rührei, Risotto	Schokolade mit Backwerk	Grießpudding, Fruchtsauce	Obstkuchen Milch mit Tee	Nudeln, gekochtes Obst, Salat	Reisbrei, Obst	
I. Klasse	Gefüllte Tomaten, Risotto	Grießklöße, Kompott	Wiener Schnitzel, Kartoffeln, Salat	Semmelschmarren, Kompott	Kalbfleischkroquetten Nudeln, Salat	Reisbrei, Kompott, weiche Eier oder belegte Brötchen dazu	Schokolade, Hefenkuchen oder kalten Aufschnitt, Tee, Butterbrot

Um auch dem Arzte einige orientierende Zahlen zu geben, fügen wir hier einige Tabellen über den Kochsalzgehalt verschiedener tischfertiger Speisen bei, wobei allerdings die Art der Zubereitung noch von Wichtigkeit ist (siehe Sautier).

Aus Strauß: Die Methodik der salzarmen Ernährung bei Bromkuren (insbesondere bei Epilepsie), S. 73 und 74 in Festschrift zum 40jährigen Bestehen der Edelschen Heilanstalt. Berlin 1909. Verlag von August Hirschwald.

Tischfertige Speisen.

Nahrungsmittel in 100 g	Kochsalzgehalt in Proz. in der für eine Person berechneten Portion
Milchsuppe	0,7
Milchgrieß	1,7
Milchreis	1,7
Eier: Setzei	0,5
Rührei und Eierkuchen	2,40—2,70
Bouillon	0,55—1,00
Suppen	0,34—0,90
Saucen	0,70—1,50
Fleisch: Rinderfilet, Roastbeef, Schnitzel	1,90—2,80
Beefsteak	3,00
Brot: Zwieback	0,38
Weißbrot	0,48—0,70
Schwarzbrot	0,75
Fertige Gemüse: Blumenkohl, Kartoffelbrei, Pilze, grüner Salat	0,50—0,90
Spargel, Kohlrabi	2,70—3,50

Aus Sautier: Über Zusammensetzung und Calorienwert einiger gekochter Speisen (Inaug.-Diss. Basel 1912, S. 31 u. 32. Verlag von Prell & Co., Luzern), entnehmen wir nebenstehende Zahlen.

Die Versuche nun, die kochsalzarme, fade und eintönige Diät zu verbessern und der normalen Kost anzunähern, haben uns zu dem Präparat Sedobrol geführt. Eine Tablette von 2 g Gewicht enthält 1,1 Bromnatrium, geringe Mengen NaCl, Extraktivstoffe pflanzlichen Eiweißes, Fett- und Würzstoffe. (Kreatin und Kreatinin, die den Cortex

Tischfertige Speisen.

Nahrungsmittel in 100 g	NaCl	Nahrungsmittel in 100 g	NaCl
1. Fleisch- u. Fischspeisen.		3. Mehlspeisen.	
1. Rindsfilet	0,39	1. Kartoffelpüree	0,49
2. Roastbeef	0,63	2. Kartoffeln (gedämpft)	2,02
3. Rindfleisch (gesotten)	0,50	3. Reis	0,94
4. Ochsenzunge (gesotten)	0,54	4. Nudeln	1,08
5. Ochsenzunge (geräuchert)	2,03	5. Makkaroni	0,68
6. Kalbsfilet	1,02	6. Grießklöße	0,65
7. Kalbshirn	0,41	4. Gemüse.	
8. Milken	1,27		
9. Schweinsfilet	0,61	1. Grüne Erbsen (eingemacht)	1,27
10. Schinken	4,05	2. Gr. Schnittbohnen (eingem.)	2,21
11. Hammelkeule	0,26	3. Blumenkohl	0,67
12. Taube	0,44	4. Kohlrabi	2,40
13. Poulet	0,29	5. Rosenkohl	0,76
14. Hasenbraten	0,48	6. Rotkohl	1,06
15. Felchen	1,03	7. Wirsingkohl (gehackt)	0,86
16. Kabliau	1,83	8. Weißkohl (Kabis)	0,73
17. Merlan (gebacken)	0,74	9. Sauerkraut	1,27
18. Rochen	0,48	10. Saure Rüben	1,33
19. Zander	1,00	11. Sellerie	1,57
		12. Endivien	1,71
2. Eierspeisen.		13. Löwenzahn (gehackt)	0,87
1. Rührei	1,12	14. Mangold (gehackt)	0,71
2. Omelette	1,34	15. Spinat (gehackt)	0,83
3. Flan	0,08	16. Cardons	0,85
4. Käseauflauf	0,41	17. Krautstiele	1,67

Das Brot in der Schweiz enthält ca. 1—1,2 % NaCl; in Deutschland je nach der Sorte 0,3—1,3 % (Leva). Die Milch enthält ca 0,15 % NaCl.

schädigen könnten, enthalten die Tabletten in so minimer Menge, daß sie nicht in Betracht kommen.)

Die Anwendung der Sedobroltabletten gestaltet das moderierte salzarme Regime außerordentlich einfach. Mit kochendem Wasser übergossen, 1 bis 2 dl für eine Tablette, 3 bis 4 dl für 2 bis 3 Tabletten, erhält man sofort eine wohlschmeckende kochsalzarme Bouillon. Auch alle salzlosen Suppen werden durch Zutat der Tabletten schmackhaft und appetitlich; ebenso kann man mit den Lösungen jede fade kochsalzlose Speise wohlschmeckend gestalten, indem man die Sedobrollösung einfach heiß zugießt. Tabletten, mit kochendem Wasser übergossen, können auch als Bouillon, ev. mit Ei genossen werden.

Diese Medikation wirkt auf die Patienten psychisch wie eine Diätvorschrift, was gerade für die einschlägigen Fälle von chronischer Epilepsiebehandlung, sowie bei Neurotikern suggestiv wichtig sein dürfte (W. H. Maier). Eulenburg (Ein Fortschritt in der diätetisch-pharmazeutischen Epilepsiebehandlung) sagt: „Es kam darauf an, einerseits das NaCl bis auf einen kleinen Rest durch NaBr zu ersetzen, andererseits würzige Stoffe in dem Maße hinzuzufügen, daß der sonst unvermeidliche fade Geschmack und die Schädigung des Appetits ausgeschlossen würden und daß das so erzielte Präparat zur Suppenbereitung nach Art der Maggitabletten ohne weiteres benutzt werden konnte. Und dieser Zweck ist

hier — wie ich nach wiederholten eigenen und bei andern vorgenommenen Kostproben bezeugen kann — in wahrhaft vorbildlicher Weise erreicht worden. Außer zu Suppen können die Sedobroltabletten übrigens auch als Sauce zu den allerverschiedensten salzlosen Speisen gegeben werden, um diese durch den Zusatz schmackhafter zu machen; es ist also die Möglichkeit einer ziemlich vielseitigen und reichhaltigen Kost von völlig genügendem Ernährungswert dadurch gewährleistet."

Von Wichtigkeit erscheint der Umstand, daß das Brom, in Form des Sedobrol verabreicht, sich wirksamer zeigt als in gewöhnlicher wässeriger Lösung (Maier, Schott, Demole); es wirkt die Sedobrolmedikation somit auch bromsparend. Unseres Erachtens beruht die erhöhte Wirksamkeit des Broms im Sedobrol auf der konstanten und ausgiebigen Resorbierbarkeit desselben. Nach Carnot und Nedey verläßt eine Bromnatriumlösung am raschesten den Magen in einer 1 proz. Lösung, was bei den gegebenen Vorschriften für das Sedobrol zutrifft. Nach Bolgar wird Bromnatrium besser resorbiert, wenn es mit kleinen Quantitäten Kochsalz dem Organismus zugeführt wird, wie dies im Sedobrol geschieht.

Demole zieht die Versuche von Pawlow und Liebreich über die appetitanregende Wirkung der Würzstoffe heran und zitiert die Ansicht von Fleury, der als wesentliche Nebenursache der Epilepsie die gastrointestinale Intoxikation ansieht. Demole führt aus, daß Sedobrol dadurch, daß es die Verdauung fördert, auch dazu beitrage, das Übel direkt an der Wurzel anzugreifen*). Erlenmeyer sagt: „Eine bestimmte Stellungnahme zu der ganz gewiß wichtigen Frage erscheint mir noch nicht möglich, und eine bestimmte Entscheidung darüber, wo nun eigentlich der ausschlaggebende und heilende Faktor liegt, ob in der Bromdosis, ob in der enormen Kochsalzverarmung, ob in einem gewissen Gleichgewichtsverhältnis zwischen Brom und Salz, das für jeden Kranken herausgefunden werden müßte, oder ob in der sehr großen Verdünnung, in der das Bromkochsalz gereicht wird (Suppen), oder gar in der Suppenwürze, die eine vollkommenere Ausnutzung der zugeführten Speisen und Getränke und wohl auch der Medikamente ermöglichen soll, das alles ist noch unklar. Immerhin ist diese neue, höchst einfache Methode wert, innerhalb eines Krankenhauses systematisch nachgeprüft zu werden."

Über günstige Erfolge bei Sedobrolbehandlung berichten: Maier, Ammann, Kümmell, Eulenburg, Bardet, Oppenheim, Engelen, Wratschko, Böß, Demole, Donath und Schott, Leitender Arzt der Württembergischen Anstalt für Epileptische in Stetten i. R.

Im Anschluß an diese Ausführungen skizzieren wir kurz einige besonders instruktive Fälle, die uns veranlaßten, die salzarme Kost zu verallgemeinern.

---

*) Wir haben bei einer Anzahl namentlich männlicher Patienten beobachtet, daß bei denselben unter Sedobrolgebrauch regelmäßiger Stuhl eintrat, während sie früher bei Bromlösungen an Obstipation oder Diarrhöe litten.

1. H. St., geb. 1879, seit dem 4. Februar 1895 in der Anstalt. Bei der ca. 30 Jahre dauernden Epilepsie (mit in toto ca. 4000 Anfällen), die mindestens 16 Jahre mit Brom (in Dosen von 5 bis 7,5 g pro die) ohne wesentlichen Erfolg behandelt wurde, trat mit dem Tage des Salzentzuges eine unverkennbare, bereits über 6 Jahre anhaltende und zunehmende Besserung ein. Die Patientin zeigte vor dem Salzentzug eine steigende Anfallsfrequenz, so daß sie durchschnittlich jeden zweiten Tag einen Anfall hatte. Sie mußte als insanabel gelten, weswegen der durch die Salzentziehung bewirkte Erfolg ein ganz überraschender war.

Am 24. Juni 1907 wurde die Patientin auf salzarme Kost gesetzt, sonst wurde in der Behandlung nichts geändert; auch die Brommedikation, 5 g pro die, wurde beibehalten. Der Salzentzug verursachte bei der Patientin während einiger Wocchen Schläfrigkeit, schwerer Bromismus trat jedoch nicht auf. Die Bromismuserscheinungen verschwanden nach einer Woche vollständig und Patientin wurde besser als je. Mit dem Tage des Salzentzuges sistierten die Anfälle gänzlich, zunächst für ein Vierteljahr; es folgten dann 6 Monate mit je 8, 3, 3, 2, 2, 8 Anfällen, dann kam eine anfallsfreie Pause von 2 Monaten und hernach zeigten sich in einem Monat wieder 18 Anfälle. Patientin befand sich nämlich in diesem Monat (Juni 1908) zu Hause in den Ferien, wo die salzarme Kost nicht sorgfältig durchgeführt wurde. Seit Dezember 1909 blieb die Patientin vollständig anfallsfrei. Seit 3. November 1911: 4 Sedobroltabletten pro die. Seit 1. April 1912 3 Sedobroltabletten. Patientin blieb anfallsfrei.

Zahl der Anfälle:

1895: 137	1901: 145	1907: 207
1896: 148	1902: 137	1908: 37
1897: 190	1903: 119	1909: 51
1898: 149	1904: 133	1910: —
1899: 133	1905: 124	1911: —
1900: 119	1906: 154	1912: —
		1913: — (bis Aug.)

2. N. N., geb. 1876, seit dem 22. November 1895 in der Anstalt. Es handelt sich um eine 37 Jahre alte Kranke, die während einer 17 Jahre dauernden Epilepsie zusammen ca. 6800 Anfälle durchmachte. Die 13jährige Brombehandlung bei 5, bzw. 6,2 bzw. 7,5 g Bromsalzen war ohne durchgreifenden Erfolg.

Mit dem Salzentzug 24. Juni 1907 trat eine Reduktion, namentlich der schweren, aber auch der leichten Anfälle ein. Während die Patientin in früheren Jahren zwischen 40 und 50 konvulsive Anfälle hatte, wurden während 4 Jahren salzarmer Kost insgesamt nur 26 Krampfanfälle beobachtet. Seitdem die Patientin unter salzarmer Kost bei 5,0 g Bromnatrium steht, sind auch die früher alljährlich mehrmals sich wiederholenden Dämmerzustände mit halluzinatorischen Delirien verschwunden. Die Besserung nahm übrigens von Jahr zu Jahr zu.

Der Salzentzug verursachte bei der Patientin eine ca. 4 Wochen dauernde Veränderung der Stimmung; die Patientin wurde etwas deprimiert, zeitweise stumpf, auch nachlässig in der Arbeit und im Gang. Nachdem diese leichte Bromismuserscheinung verschwunden, wurde diese Patientin psychisch besser als früher. Sie erhielt seit November 1911 5 Sedobroltabletten pro die und die Besserung hat zugenommen.

Zahl der Anfälle:

1895: 13	1901: 667	1907: 345
1896: 71	1902: 314	1908: 171
1897: 140	1903: 457	1909: 131
1898: 458	1904: 481	1910: 118
1899: 216	1905: 649	1911: 112
1900: 381	1906: 525	1912: 79
		1913: 43 (bis Juli)

3. B. R., geb. 1879, vom 1. Juli 1898 in der Anstalt. Die 34jährige Patientin erlitt während der 12 Jahre dauernden Krankheit ca. 3300 Anfälle.

Vom 24. Juni 1907 an erhielt die Patientin salzarme Kost. Im ersten Jahr der salzarmen Kost trat eine Besserung von 80 Proz. ein, im zweiten Jahr von 97 Proz.

und seit September 1908 blieb die Patientin vollständig von jeder Störung frei. Während 10 Jahren wurden bei gewöhnlicher Kost nie längere anfallsfreie Pausen beobachtet. Die Patientin war wohl tagelang anfallsfrei, niemals aber während Wochen, Monaten oder gar Jahren. Die Kranke wurde nach ihrer Besserung von den Angehörigen nach Hause genommen und beschäftigte sich dort im Haushalt. Da traten im Mai 1911 nach einer Pause von fast 3 Jahren wieder vereinzelte nächtliche Anfälle auf. Unsere Nachforschungen ergaben aber, daß der Patientin trotz Verbot wieder gesalzene Speisen, namentlich übersalzene Suppen verabreicht worden waren. Wir nahmen die Patientin neuerdings in die Anstalt auf (19. Mai 1911) und seither blieb sie wiederum anfallsfrei bei 4 Sedobroltabletten.

Zahl der Anfälle:

1898: 149	1903: 266	1908: 39
1899: 388	1904: 241	1909: —
1900: 261	1905: 252	1910: —
1901: 166	1906: 226	1911: 3
1902: 364	1907: 152	1912: —
		1913: — (bis Aug.)

Wir greifen noch einige Fälle heraus, bei denen sich die Anfälle in Serien wiederholten, so daß die Kranken prognostisch als besonders ungünstig galten.

Nr. 461. F. B. Die Mutter des Patienten leidet an Epilepsie. Patient selbst blieb von Jugend auf körperlich zurück, entwickelte sich aber geistig so weit, daß er die Schule ohne Schwierigkeiten passieren konnte. Die Epilepsie begann bereits im 7. Altersjahre und verschlimmerte sich im 10. Jahre, nachdem Patient von einem Pferde zu Boden geworfen und verletzt worden war. Patient befindet sich seit dem 10. Mai 1898 in der Anstalt. Die Anfälle waren sehr intensiv, tonisch-klonisch, seit dem Jahre 1904 in Serien verlaufend, wie die nachstehende Zusammenstellung zeigt. Im Anschluß an eine Serie zeigte der Patient im Gesichte, an Ober- und Unterlidern, am Halse, auf der Brust und am oberen Teil des Rückens multiple Ecchymosen. Die gesamte Zusammenstellung der Anfälle ergab folgende Zahlen:

Jahr	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	Totalzahl d. Anfälle pro Jahr	Durchschnittszahl pro Monat
1898	—	—	—	—	—	1	3	1	4	2	4	3	18	2,5
1899	4	2	3	2	—	3	1	3	3	4	2	4	31	2,5
1900	4	3	4	3	2	3	3	3	2	3	2	4	36	3,0
1901	2	2	3	6	5	6	3	4	3	5	3	5	47	3,9
1902	3	4	5	4	4	3	5	3	4	5	3	7	50	4,1
1903	3	11	4	5	7	4	6	5	5	12	4	13	79	6,5
1904	9	5	8	8	7	10	10	6	14	11	9	15	112	9,3
1905	12	12	3	9	17	15	10	11	9	10	9	11	128	10,6
1906	7	5	9	12	6	14	8	11	8	10	10	7	107	8,9
1907	15	8	7	5	13	6	12	3	6	6	4	6	91	7,5
1908	5	8	9	8	10	5	5	6	9	6	6	1	78	6,5
1909	7	13	3	5	9	12	4	9	3	20	13	6	104	8,6
1910	7	8	7	—	6	12	7	2	13	13	4	1	80	6,6
1911	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3	—	3	0,2
1912	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1913	—	—	—	—	—	—	—							

Seitdem Patient 4 Sedobroltabletten pro die nimmt, ist er anfallsfrei geblieben.

Nr. 69. A. St., geb. 6. Juli 1878, seit dem 27. Februar 1888 in der Anstalt. Der Vater des Patienten war ein Potator, wie es scheint, ein Dipsomane. Er starb 36 Jahre alt an Phthise. Ein Bruder des Patienten war epileptisch und ist gestorben Ein Schwesterchen starb 9 Monate alt an Konvulsionen. Patient selbst entwickelte sich körperlich und geistig ordentlich, gehörte jedoch zu den schwächeren Schülern.

Er war stets still, gutmütig und anhänglich. Mit 4 Jahren begann bereits die Epilepsie, erst mit Absenzen und Schluckkrämpfen. Im 8. Altersjahr erfolgten schwere Anfälle. Über die Zahl der Anfälle gibt die folgende Liste Auskunft:

Jahr	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	Totalzahl d. Anfälle pro Jahr	Durchschnittszahl pro Monat
1888	—	—	5	89	32	29	1	1	—	1	1	1	160	13,3
1889	2	2	2	3	1	3	2	—	2	—	—	1	18	1,5
1890	1	—	1	—	—	—	1	1	—	—	2	1	7	0,6
1891	1	—	—	—	2	—	2	—	—	—	—	—	5	0,4
1892	—	—	—	—	1	1	1	—	—	—	1	2	6	0,5
1893	1	2	4	—	3	1	3	—	2	—	1	—	17	1,4
1894	2	—	2	—	2	—	6	—	1	—	1	—	14	1,2
1895	1	1	—	1	1	1	1	2	—	1	—	1	10	0,8
1896	1	3	4	—	2	1	1	2	2	1	3	5	25	2,1
1897	1	3	3	5	6	6	4	8	5	2	4	4	51	4,3
1898	4	4	6	6	3	5	7	7	4	2	3	4	55	4,6
1899	4	5	3	7	2	10	11	13	13	8	19	14	109	9,1
1900	17	13	9	10	17	16	15	16	12	8	14	8	155	13,0
1901	8	21	10	12	13	9	17	15	17	16	12	8	158	13,2
1902	9	8	15	12	11	9	13	7	9	14	18	17	142	11,8
1903	12	11	10	13	8	11	6	7	10	8	11	11	118	9,8
1904	10	17	15	8	10	10	15	12	7	12	11	21	148	12,3
1905	10	11	13	15	10	11	16	11	11	15	11	16	150	12,5
1906	12	4	14	17	15	16	12	11	17	14	14	14	160	13,3
1907	18	12	16	19	12	13	17	9	9	14	9	14	162	13,5
1908	12	19	10	8	13	14	9	15	5	13	12	13	143	1,9
1909	18	11	11	19	16	19	10	15	12	5	9	22	166	13,8
1910	11	13	14	21	8	14	14	16	6	2	2	1	122	10,2
1911	—	1	6	10	7	9	8	3	10	8	2	1	65	5,4
1912	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1913	—	—	—	—	—	—	—	—						

Mit Einsetzen der salzarmen Kost wurden die Anfälle seltener und sistierten vollständig seit Dezember 1911, d. h. seitdem Patient 5 Sedobroltabletten pro die einnimmt.

Weitere Kasuistik findet sich in meinen Arbeiten und in den Jahresberichten der Anstalt für Epileptische in Zürich.

Gestützt auf diese langjährigen Beobachtungen und Erfahrungen hat es sich gezeigt, daß sich die verschiedenartigsten Epilepsien nach unserem therapeutischen Gesichtspunkte in 2 große Gruppen scheiden lassen:

I. In Epilepsien bei psychisch und somatisch intakten und kräftigen Individuen,

II. in Epilepsien bei psychisch defekten und somatisch dekrepiden Individuen.

Über die Therapie dieser beiden Gruppen seien folgende Bemerkungen angeführt.

I. Zurzeit behandeln wir 165 ambulante Patienten, die ohne Ausnahme in der Freiheit leben und ihrer Tätigkeit nachgehen können (Schüler, Schülerinnen, Studenten, Kaufleute, Land- und Fabrikarbeiter, Hausfrauen usw.). Sämtliche Patienten sind seit Einführung des Sedobrol gebessert worden, einzelne vollständig anfallsfrei geblieben. Wir konnten bei keinem der ambulanten Patienten irgendwelche Bromismuserscheinungen oder epileptische Stauungssymptome konstatieren. Der Grund liegt wohl darin, daß es sich bei den ambulanten Patienten ausnahmslos um psychisch

und physisch kräftige Personen handelt. Wir pflegen bei allen diesen Patienten in folgender Weise die Therapie einzuleiten: Wir lassen nach einer genauen Untersuchung zunächst eine Sedobroltablette im Tag einnehmen und zwar bei gewöhnlicher Kost. Wir verlangen dabei von den Patienten, daß sie die Suppen nicht salzen und statt des Salzes eine Sedobroltablette nehmen. Fleisch, Gemüse und Brot geben wir gesalzen. Nach 1, 2, 3 Wochen, je nach der Schwere des Falles, steigen wir auf 2 Tabletten, eine mittags und eine abends und bleiben bei diesen 2 Tabletten eventuell monatelang. Stellt sich ein Anfall ein, so erhöhen wir die Dosis auf 3 Tabletten; bleiben dann wiederum monatelang bei 3 Tabletten. Genügen diese Tabletten nicht, so erhöhen wir die Dosis im Laufe eines halben Jahres oder eines Jahres auf 4, eventuell 5. Höhere Dosen haben wir in der ambulanten Praxis nie verordnet. Den Salzentzug beschränken wir auch in schweren Fällen nur auf die Suppe und eventuell die Gemüse, warnen aber vor stark gesalzenen Speisen, wie Käse, Schinken u. dgl. Es ist dieses Regime mit reduziertem Kochsalzgehalt nun überall ohne Schwierigkeit durchzuführen und wir brauchen die Kranken und ihre Angehörigen nicht mit diätetischen Vorschriften zu erschrecken, die sie doch höchstens einige Wochen innegehalten hätten.

II. Ein ganz anderes Verhältnis zeigen freilich die geisteskranken und dementen Epileptiker, d. h. veraltete und schwere Fälle. Nichts ist verfehlter, als bei diesen schweren Epileptikern sofort eine lange anfallsfreie Pause erreichen zu wollen. Wenn wir bei diesen Patienten plötzlich die epileptischen Ausbrüche hemmen, so treten die sog. Stauungsäquivalente in die Erscheinung, Aufregungszustände oder Verwirrtheitszustände, die an und für sich viel schlimmer sind, als die motorischen Anfälle. Wir haben aber auch in diesen schweren Fällen durch eine vorsichtige, langsam einschleichende Behandlung noch nennenswerte Erfolge erzielt. Wir beginnen mit einer halben Tablette im Tage, bleiben monatelang eventuell bei einer halben oder ganzen Tablette und erhöhen erst nach Monaten die Dosis auf 2, dann 3, eventuell mehr Tabletten. Wo Äquivalente sich einstellen, reduzieren wir die Dosis langsam, oder wir geben kleine Dosen Kochsalz, 2 bis 5 g und mehr pro die als Zusatz zur Nahrung. Alle diese schweren Patienten bedürfen namentlich im Beginn der Behandlung einer täglichen Kontrolle. Später, wenn das richtige Gleichgewicht gefunden ist, können aber auch diese Patienten bei einer konstanten Dosis behandelt werden, und wir haben beobachtet, daß auch in diesen schweren Fällen die Anfälle seltener, weniger intensiv auftreten, daß die längeren Serien verschwinden, und daß kein Status epilepticus mehr auftritt. (Wir haben schon anderswo berichtet, daß bei unseren 250 stationären Patienten seit dem August 1907 kein Status epilepticus mehr beobachtet wurde.)

Eine ganz kleine Gruppe von dementen Epileptikern befindet sich besser bei periodischen Anfällen. Wir haben einige Patienten, die ohne Anfälle sich in beständigem Verwirrtheits- oder Dämmerungszustande befinden, während sie zeitweise durch die Anfälle klarer werden.

Stark degenerativ verlaufende Epilepsien reagieren in der Pubertätszeit am schlechtesten auf Brom. Wir geben aber trotzdem in dieser Zeit

Brom, wenn auch nicht zu hohe Dosen, denn erfahrungsgemäß werden dadurch die Attacken seltener und weniger intensiv. Nach der Pubertätszeit wird der Bromeffekt wieder deutlicher.

Als Endresultat erwies sich: Von 154 seit vielen Jahren in der Anstalt befindlichen Patienten, meistenteils schweren Fällen (Imbecille, degenerierte und mehr oder weniger demente Fälle) sind seit Einführung des Sedobrol, November 1911:

25,3 Proc.	anfallsfrei geworden	24 weibl.	15 männl.
48,7 „	sehr gebessert	31 „	44 „
bei 20,1 „	ist der Zustand ungefähr der nämliche geblieben	10 „	21 „
und nur bei 5,8 „	trat eine Vermehrung der Anfälle ein	4 „	5 „

Als allgemeine Leitsätze für die Brombehandlung der Epilepsie haben sich die folgenden ergeben:

Als eine conditio sine qua non für die Dauererfolge — wir meinen damit anfallsfreie Pausen von mindestens mehreren Jahren, denn Wunderkuren von einigen Monaten, wie sie immer wieder publiziert werden, sind bei einem solchen chronischen Leiden wertlos — muß die ununterbrochene Dauerbehandlung*) bezeichnet werden. Gegen diese fundamentale und elementare Regel wird erfahrungsgemäß aber am gröbsten gefehlt. Das Aussetzen der Brommedikation während vielen Tagen, Wochen oder gar Monaten kann den ganzen Erfolg der Behandlung wieder in Frage stellen, einmal weil nach Aussetzen der Medikation die Anfälle mit erneuter Wucht hervorbrechen und später öfters nicht mehr zurückgehalten werden können; sodann weil die brüske Unterbrechung der Brommedikation direkt einen Status mit letalem Ausgange zur Folge haben kann. Ein frappantes Beispiel hierfür haben wir kürzlich erlebt.

A. H., geb. 1907. Nach den Masern im Sommer 1910 traten bei dem Knaben im Herbst genannten Jahres plötzlich Anfälle von allgemeinen Zuckungen, Bewußtlosigkeit, Schaum vor dem Munde auf und die Temperatur stieg angeblich auf 39 Grad. Erst 4 Tage nach dem Anfall habe der Knabe wieder sprechen können und am 7. Tage hätte er sich wieder vollständig erholt. 4 Wochen später wiederholten sich die Anfälle wieder täglich. Am 24. Mai 1911 wurde uns der Knabe von der psychiatrischen Poliklinik der Universitätsklinik zugeschickt, wo Anfälle mit Tonus des ganzen Körpers und nachfolgenden klonischen Zuckungen in der rechten Gesichtshälfte, im rechten Arm und im rechten Bein, bei Drehung der Bulbi nach rechts und weiten Pupillen beobachtet wurden. In unserer Anstalt wurden bei dem gut entwickelten, rechtshändigen Jungen zuerst typische tonisch-klonische generalisierte

*) Wir möchten hier den klassischen Satz von Auguste Voisin in extenso zitieren weil er so lange zu Recht bestehen wird, als die Bromsalze uns als einziges Mittel zur dauernden und sicheren Bekämpfung der epileptischen Symptome zu Gebote stehen:

„La durée du traitement d'un épileptique par ce médicament ne saurait être encore précisée, même lorsque les phénomènes morbides sont complètement suspendus. Pour moi, j'inclinerais à croire que le bromure de potassium doit être pris avec persévérance à des intervalles de plus en plus longs, pendant toute sa vie, par l'épileptique qu'il a guéri; je ne saurais oublier que le mal comitial a reparu quelquefois après une période de dix ans. Ainsi que je l'ai dit plus haut, le bromure de potassium doit à mon avis, rester, pour ainsi dire, un aliment pour l'épileptique qu'il a guéri."

Anfälle mit Bewußtseinsverlust konstatiert. Die Anfälle wiederholten sich zuerst in Serien von 8 bis 10 Anfällen im Tage; sie wurden dann bei 3 g Bromnatrium und 0,5 g Chloralhydrat weniger intensiv und seltener und sistierten vollständig am 27. Juni 1911. Der Junge wurde, wie es in der Krankengeschichte heißt, die Zierde unserer Knabenabteilung. Gegen unsern Rat wurde er schon am 30. September 1911 von den Angehörigen nach Hause genommen, wo er bis Ende 1912 regelmäßig 2 g Bromnatrium einnahm. Weil es dem Knaben „so gut ging", setzten die Angehörigen trotz unserer Warnung die Medikation aus. Nach einigen Monaten trat ein Status epilepticus von ca. 36 Stunden Dauer auf. Der Knabe wurde uns in extremis zugeführt. Die Autopsie ergab makroskopisch keinen Befund, mikroskopisch eine deutliche Randgliose.

Weniger kritisch verlief folgender Fall:

Eine 25jährige Patientin blieb 3 Jahre lang anfallsfrei bei 5 g Bromnatrium; auf eigene Verantwortung hin brach sie jedoch ebenfalls allmählich die Medikation ab, was sie mit einem schweren Anfall mit Ecchymosen im Gesicht zu büßen hatte.

Selbst die Reduktion der Bromdosis ist unter Umständen gefährlich, wie folgender Fall illustriert:

Wir hatten einen 1891 geborenen jungen Mann vom Jahre 1906 an bis zum Jahre 1908 in der Schweizerischen Anstalt für Epileptische; bei 5 g Bromnatrium, die derselbe auch zu Hause weiter nahm, blieb er volle 4 Jahre anfallsfrei. Er reduzierte aber ohne Erlaubnis die Dosis, wie er sagte, allmählich auf 2 g, worauf sich wiederum ein Anfall einstellte. Nach Erhöhung der Dosis auf die ursprüngliche Höhe blieb Patient wieder anfallsfrei.

Ähnliche Beispiele könnten wir eine ganze Menge anführen. Wir dringen deshalb stets auf eine Bromdauerbehandlung und lassen den Patienten dies von Anfang an wissen, indem wir ihm sagen, besser sei es, keine Bromkur zu machen, als eine intermittierende.

Veranlassung zur Intermittierung der Kur geben den Patienten die verschiedensten Momente: Einmal der den Epileptikern innewohnende Optimismus, vermöge dessen sie sich schon nach einem Monat anfallsfreier Zeit geheilt wähnen; sodann die Eitelkeit, die die Kranken durch Unterbrechen der Kur sogar einige Acnepusteln gegen Anfälle eintauschen läßt. Es kommt ferner namentlich die Bromscheu in Betracht. Irgendein guter Freund rückt mit tausend Wenn und Aber gegen das Brom ins Feld. Es treten allerdings öfters im Anfang der Behandlung noch einige Anfälle, sogar durch Zusammendrängung Serien von Anfällen auf, die den Anschein erwecken, als wollte die Krankheit sich verschlimmern. Dieses Faktum bringt dann den Patienten zu der Meinung, das Mittel sei überhaupt nichts wert, so daß es brüsk ausgesetzt wird. Auch den Arzt veranlassen allerlei interkurrente Komplikationen, leichte Erregungszustände, Bromhautaffektionen zur Unterbrechung der Kur. Ich erwähne alle diese Punkte, weil sie der Arzt, der eine konsequente Kur durchführen will, kennen und seine Patienten auf eine lange Behandlung vorbereiten muß.

Eine strikte Indikation zum längeren Aussetzen der Brommedikation kennen wir eigentlich nicht. Bei fieberhaften Krankheiten, bei sehr starkem Bromismus*) kann die Medikation vorübergehend herunter-

*) Gerade der Bromismus soll niemals eine Veranlassung zum plötzlichen vollständigen Abbruch der Bromkur sein, weil erfahrungsgemäß gerade diejenigen Patienten, die Bromismus überstanden haben, später dauernd anfallsfrei oder weitgehend gebessert bleiben.

gesetzt, vielleicht auch einige Tage (aber nie länger) ganz ausgesetzt werden. Wir werden auf diesen Punkt im Kapitel Bromismus noch zurückkommen.

Eine weitere Bedingung für den Dauererfolg liegt in der Forderung der Konstanz der NaCl und Br-Zufuhr*), wir betonen namentlich in der Br-Zufuhr. Diejenige Bromdosis, die empirisch als anfallshemmend gefunden worden ist, soll jahrelang, eventuell dauernd konstant innegehalten werden, indem Schwankungen immer zu Mißerfolgen führen.

Wann soll nun die Brombehandlung begonnen werden? Wir möchten betonen, daß dies schon möglichst im Beginne der Erkrankung geschehen soll. Gewöhnlich verstreichen aber Jahre, bis die Patienten zu einer systematischen Kur kommen, zumal wenn die Anfälle nur sporadisch auftreten. Wie oft beobachtet man, daß Anfälle im Anfang der Krankheit nur alle Jahre 1- bis 2mal, dann 3- bis 4mal auftreten; solche Anfälle werden öfters nur als Ohnmachten oder als Folgen von Magen- und Darmstörungen gehalten, bis plötzlich ein monatlicher oder gar wöchentlicher Anfallstypus beginnt. Nach unserem Erachten soll die systematische Behandlung einsetzen, sobald eine Periodizität der Anfälle sich eingestellt hat. Uns sind Patienten bekannt, die im Jahre nur 1 bis 2, aber regelmäßig wiederkehrende Anfälle hatten und die bei konsequenter Behandlung mit kleinen Dosen Brom (1,5 bis 2,5 g) während vieler Jahre anfallsfrei blieben.

Allgemein gültig wird die Regel sein, daß die Brombehandlung nur dann von dauerndem Erfolg begleitet sein kann, wenn die Bromisierung eine allmähliche und langsame ist. Nichts ist verfehlter, als einen Erfolg brüsk in kurzer Zeit erzwingen zu wollen. Ein großer Fehler, der auch immer wieder in der Behandlung gemacht wird, besteht darin, daß nach monatelanger freier Pause die Dosis reduziert wird. Wir befolgen gerade das entgegengesetzte Prinzip. Wenn sich der Zustand bessert, so erhöhen wir auf den Termin des periodischen Ausbruches hin eher die Dosis um 1 g NaBr bzw. eine Sedobroltablette.

Wir haben also mehrere Möglichkeiten, langsam mit der Medikation einzuschleichen: einmal langsame Erhöhung der Brommedikation, sodann aber langsamer Entzug des Kochsalzes. Dabei kann je nach der Schwere des Falles vorgegangen werden. Wie wir bereits erwähnt haben, genügt meistens der Entzug des Kochsalzes aus den Suppen und die Reduktion des Salzes in den Gemüsen, um die wünschbare Verstärkung der Bromwirkung zu erzielen und damit die Anfälle zu unterdrücken.

In schweren Fällen, wo 5, eventuell 6 Sedobroltabletten nicht ausreichen, kombinieren wir, namentlich bei nächtlichen Anfällen, die Brom-

*) Leider war es aus äußeren Gründen von Wyß bis jetzt unmöglich, größere Untersuchungen an Epileptikern über den sog. Schwellenwert anzustellen, d. h. über diejenige unter der Norm liegende Chlorionenkonzentration im Blutserum, die das Auftreten der Krampfanfälle verhindert. Wir möchten wünschen, daß diese Schwellenwertprüfungen bald vorgenommen werden, damit wir für die Praxis ein neues wichtiges Hilfsmittel gewinnen. Anleitung für die Untersuchung gibt von Wyß in seiner neuesten Arbeit über „Die pharmakologischen Grundlagen der Bromtherapie bei der genuinen Epilepsie“.

medikation mit Chloralhydrat 0,5 bis 1,0 g, wodurch es uns gelingt, in einer größeren Anzahl von Fällen die nächtlichen Anfälle und die Anfälle überhaupt zum Verschwinden zu bringen. Auch lassen wir Patienten, die zu Serien von Anfällen neigen, sofort nach dem ersten Anfalle per os oder per klysma 1,0 bis 2,0 Chloralhydrat verabreichen, wodurch wir meistens die Zahl der Attacken beschränken können. Wir gebrauchen zurzeit außer dem Chloralhydrat auch einige andere narkotische Mittel in Kombination mit Sedobrol und werden darüber nach einer längeren Versuchszeit berichten. Es sei hier nur bemerkt, daß wir die antiepileptischen Kuren einzig mit narkotischen Mitteln ohne Brom auf die Dauer von Jahren kaum durchführen können. An dieser Stelle sei noch hinzugefügt, daß wahrscheinlich eine große Zahl von Alkaloiden und narkotisch wirkenden Körpern imstande ist, die epileptischen Anfälle eine Zeitlang wenigstens zurückzudrängen; wie wir aber immer wieder betonen müssen, hat eine Behandlung nur dann einen Wert, wenn sie auf jahrelangen Erfolg zählen darf.

Jeder Bromtherapeut muß speziell mit den Erscheinungen des cerebrospinalen Bromismus und der Behandlung desselben vertraut sein.

A. Voisin hat als erster den Symptomenkomplex des cerebrospinalen Bromismus beschrieben:

„Ce sont des phénomènes cérébro-spinaux caractersiés par un délire général, des hallucinations, des idées de persécutions, des actes de violence, de l'ataxie des membres et de la langue, du trouble de la parole, et pouvant faire croire à l'existence de la paralysie générale. J'ai pu constater que la suppression du médicament suffisait pour guérir ces symptômes graves."

So schwere Formen von Bromismus mit Delirien beobachteten wir in unserer Anstaltspraxis nur ausnahmsweise, während freilich leichtere Formen von Bromismus häufiger vorkommen und unter folgendem Bilde verlaufen: Die Patienten werden gleichgültig, nachlässig bei der Arbeit, nachlässig auch in Gang und Haltung, vergeßlich, apathisch und schläfrig. Vor allem tritt eine Störung der Merkfähigkeit ein: die Patienten fassen schlecht auf, begreifen nicht recht, was man von ihnen will, nehmen wenig Anteil am Gespräch, stellen gelegentlich auch eine einfältige Frage. In der Stimmung sind sie oft traurig, weinerlich oder gereizt, seltener gehoben. Bei schwerem Bromismus wird der Gang schleppend und zuweilen schwankend, es treten Sprach- und Schriftstörungen auf, insbesondere finden die Patienten beim Sprechen weder das rechte Wort noch beim Schreiben den richtigen Buchstaben. Sie lassen öfters auch Buchstaben aus, und die Schriftzüge verändern sich bis zur Unleserlichkeit.

Als somatische Veränderungen, außer der bereits genannten Ataxie, zeigen sich regelmäßig: Eine starke Herabsetzung der Schleimhautreflexe und auch der Cornealreflexe, während die Sehnenreflexe erhöht sind. Auch der Puls wird zuweilen klein, frequent und irregulär. Der Appetit schwindet. Es besteht starke Obstipation, seltener Diarrhöe, stark belegte Zunge mit Foetor (siehe ausführlicher Steffen, S. 31).

Die Therapie des akuten Bromismus ist eine außerordentlich

einfache, seitdem wir den Antagonismus von Brom und Chlor kennen. Sobald bei den Bromisierten während des Tages sich länger andauernde Schläfrigkeit, Geh-, Sprach- und Schriftstörungen zeigen, reduzieren wir die Bromdosis um 1 bis 2 g; wir geben als Zusatz zu der Nahrung auch 1 bis 5 g NaCl während einigen Tagen oder Wochen, wodurch die Symptome des Bromismus stets prompt verschwinden.

„Wir haben in der ganzen Medizin nur wenige Mittel, deren Wirkung so in die Augen springend ist. Man muß einen Kranken auf der Höhe der Bromintoxikation gesehen haben: unfähig zu gehen und zu stehen, deprimiert, unverständliche Worte stammelnd, kurz, in besorgniserregendstem Zustand, und muß dann wahrnehmen, wie nach kleineren oder größeren Kochsalzzugaben in 2 bis 3 Tagen alle diese Symptome spurlos weggewischt werden, dann wird man staunen müssen über die Heilkraft, die in diesem einfachen Mittel liegt" (Steffen).

Nur in ganz seltenen Fällen von schwerem Bromismus haben wir die Brommedikation für 1 bis 2 Tage, nie aber dauernd unterbrochen. Wir müssen uns stets die Tatsache vor Augen halten, daß bei bromisierten Epileptikern im geladenen Zustande durch Intermittieren der Brommedikation oder durch größere NaCl-Gaben, 10 bis 20 g im Tage, Anfälle provoziert werden können.

Über die Therapie der Bromhautaffektionen (Ammann hat denselben bei uns besondere Aufmerksamkeit gewidmet), die mit dem cerebrospinalen Bromismus nicht parallel gehen, sondern mit der individuellen Hautkonstitution in Zusammenhang zu bringen sind, sei folgendes bemerkt:

Die häufigste Form der Bromhautaffektionen, die Bromacne, wird durch Arsen günstig beeinflußt und verschwindet meist rasch. Doch muß Arsen lange Zeit hindurch gegeben werden, was ohne Gefahr geschehen kann. Außer der bekannten Verfärbung der Haut (Arsenmelanose), die namentlich an den Körperteilen, die gedrückt oder gepreßt werden, vorkommt, nie im Gesichte, wohl aber am Halse sich zeigt, sahen wir nie Komplikationen infolge des Arsen. Wir behandeln eine Dame, die seit 30 Jahren ohne jeden Schaden (der Bromacne wegen) fast ununterbrochen Arsen einnimmt. Wir verordnen Solutio kali arsenicosi, 2 bis 6 bis 8 Tropfen, 1- bis 2mal täglich nach dem Essen, während Wochen oder Monaten. Verschwindet die Acne, so kann das Arsen für einige Zeit ausgesetzt werden. Hervorheben möchten wir bei diesem Anlasse, daß es als grober Kunstfehler betrachtet werden muß, wenn einer Acne wegen die Brommedikation brüsk unterbrochen und dadurch der Patient in Lebensgefahr gebracht wird.

Die schon selteneren Bromulcerationen, d. h. flächenförmige, bis fünffrankenstückgroße Knoten, die mehrere Millimeter über das Hautniveau hervorragen und aus kleinen warzenförmigen Excrescenzen zusammengesetzt und wenn vernachlässigt, mit Krusten und Borken bedeckt sind, behandeln wir, wie früher, mit Kochsalzkompressen und Arsen innerlich. Wirksamer ist die Anwendung von grauer Salbe, wie sie Zumbusch angegeben hat. Das Bromoderma nodosum, das selten zur Beobachtung kommt, gleicht dem Erythema nodosum, verläuft aber fieber-

los und ohne Gelenkschmerzen. Es hat seinen Sitz meistens in der Wadengegend und beginnt mit schmerzhaften Infiltrationen in der Tiefe, die gegen die Oberfläche der Haut vorrücken und als Rötung und Schwellung sichtbar werden, Auch diese Bromhautaffektionen schwinden prompt auf Arsen innerlich.

Zur Verhütung der bei Bromisierten häufigen Bromstomatitis verordnen wir den täglichen Gebrauch von folgendem Mundwasser:

Rp. Kal. hypermang. 1,0
Natr. chlorat. 50,0
Aqua ad 1000,0
D. S. ein Teelöffel auf ein Glas Wasser zum Mundspülen.

Noch ein kurzes Wort über die operative Behandlung der Epilepsie. Wir lassen Epileptiker, bei denen eine lokale cerebrale Reizursache nachweisbar ist, nach Kocher operieren: Trepanation mit Fascien-Fetttransplantation, damit ein weiches Ventil persistiert.

Von Wichtigkeit ist dabei, daß die Epileptiker vor und nach der Operation medikamentös genau so behandelt werden, wie Nichtoperierte. Wir haben die Erfahrung gemacht, daß bei einzelnen Patienten erst nach der Operation die Medikation wirksam wurde. Näheres hierüber werden wir gelegentlich an anderer Stelle berichten.

Wenn wir auch durch die Brombehandlung bei der Epilepsie nennenswerte Erfolge erzielt haben, so wollen wir nie vergessen, daß die Epilepsie stets eine schwere, komplizierte, in launenhaften Sprüngen sich äußernde Krankheit bleiben wird, so daß sie sowohl den Patienten wie den Ärzten immer wieder Überraschungen bringt.

Neben der konsequenten und methodischen Bromkur hat der Arzt selbstverständlich die übrigen Heilfaktoren für die Kranken im Auge zu behalten: Totale Alkoholabstinenz, ungestörte Nachtruhe, angemessene Betätigung, überhaupt ruhiges und geregeltes Leben in einem Milieu, das dem Kranken ein volles Verständnis für sein Leiden entgegenbringt.

VIII. Die Beziehungen der Menstruation zu allgemeinen und organischen Erkrankungen.

Von

G. Schickele-Straßburg.

Mit 23 Abbildungen im Text.

Erster Teil.

Literatur.

Ahl und Schittenhelm, Experimentelle Eosinophilie nach parenteraler Zufuhr verschiedener Eiweißstoffe. Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **1**.

Ahlfeld, Die neueren Anschauungen über den Zusammenhang von Menstruation, Ovulation und Befruchtung. Deutsche med. Wochenschr. 1880.

Albrecht, H., und Logothetopulus, Beiträge zur Endometritisfrage. Frankfurter Zeitschr. f. Path. **7**, 1.

Amersbach, R., Über die Gerinnungsfähigkeit des Blutes während der Menstruation. Inaug.-Diss. Heidelberg 1911.

Ancel und Bouin, Rût et corps jaune chez la chienne. Compt rend. Soc. biol. Paris. **65**. 1908.

— — Le développement de la glande mammaire pendant la gestation est déterminé par le corps jaune. Ebenda. 1909. S. 117.

— P., und F. Villemin, Sur la cause de la menstruation. Ebenda. 1907. II. S. 200.

Arnold, Über das zeitliche Verhältnis der Ovulation zur menstruellen Blutung. Inaug.-Diss. Würzburg 1887.

Aschheim, Über den Glykogengehalt der Uterusschleimhaut. Zentralbl. f. Gynäk. 1911. Nr. 29.

Aschner, Arch. f. Gynäk. **99**.

Audibert, L'éosinophilie. Thèse de Montpellier. 1903.

Bab, H., Konzeption, Menstruation und Schwangerschaftsberechnung. Deutsche med. Wochenschr. **33**. 1908.

Bayer, H., Die Menstruation in ihrer Beziehung zur Konzeptionsfähigkeit. Straßburg 1906.

— Vorlesungen über allgemeine Geburtshilfe. I. 3. Straßburg 1908.

Beard, Rhythm of reproduction in Mammalia. Anat. Anz. **14**. 1897.

Becker, Über prämenstruelle Temperatursteigerungen. Inaug.-Diss. Jena 1909.

Beiling, Beiträge zur makroskopischen und mikroskopischen Anatomie der Vagina und des Uterus der Säugetiere. Arch. f. mikr. Anat. u. Entwicklungsgesch. **67**. 1906.

Bell, W. B., und P. Hick, Die Menstruation. Brit. Med. Journ. 6. 3. 1909.

Below, Über die Bedeutung der gelben Körper der Ovarien. Verhandl. V. internat. Kongr. f. Geb. u. Gynäk. Petersburg 1910.

— Glandula lutea und Ovarium in ihrem Verhalten zu den normalen physiologischen und pathologischen Vorgängen im weiblichen Organismus. Monatsschr. f. Geb. u. Gynäk. **36**.

Benthin, W., Neuere Forschungsergebnisse über Eierstock und innere Sekretion. Gynäk. Rundschau 1912. S. 750.

Biedl, A., Innere Sekretion. 2. Aufl. 2. Die Keimdrüsen.

Birnbaum, Ovarien und innere Sekretion. Zeitschr. f. allg. Physiol. **8**. 1908.
— Beiträge zur Frage der Entstehung und Bedeutung der Leukocytose. Arch. f. Gynäk. **74**.
— Die Methode von M. Schwab zur Bestimmung der Gerinnbarkeit des Blutes. Münchner med. Wochenschr. 1907. Nr. 13.
— und Osten, Untersuchung über die Gerinnung des Blutes während der Menstruation. Arch. f. Gynäk. **80**.
Bischoff, Th. L. W., Beiträge zur Lehre von der Menstruation und Befruchtung. Zeitschr. f. rat. Med. **4**. Neue Folge 1854.
— Beweis der von der Begattung unabhängigen Reifung und Loslösung der Eier der Säugetiere und der Menschen. 1844.
Blumenthal, Ergebnisse der Blutuntersuchung in der Geburtshilfe und Gynäkologie. Beitr. z. Geb. u. Gynäk. **11**.
Bode, Die Gerinnungszeit des Blutes beim Menschen. Inaug.-Diss. Göttingen 1905.
Bogdanovics, Blutdruckmessung bei Schwangeren, Wöchnerinnen und bei gesunden und kranken Frauen. Ref. i. Zentralbl. f. Gynäk. 1910. S. 994.
Bonnet, Über Melanose der Uterinschleimhaut bei Schafen. Deutsche Zeitschr. f. Tiermed. **5**. 1880.
— Über Melanose der Uterinschleimhaut bei brünstigen und kurze Zeit trächtigen Schafen. Ebenda. **7**. 1882.
Bonnier, P., Les centres gonostatiques et le rythme mensuel. Compt. rend. Soc. biol. Paris 1912.
— Les centres gonostatiques bulbaires et l'aménorrhée. Ebenda.
Borchardt, Über das Blutbild bei Erkrankung der Drüsen mit innerer Sekretion und seine Beziehungen zum Status thymico-lymphaticus. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **106**.
Bordeu, Recherches sur le pouls. **1**. 1779.
Bossi, Einfluß der Menstruation, Schwangerschaft, Geburt, des Puerperiums auf die Muskelkraft. Arch. f. Gynäk. **68**.
Brierre de Boismont, De la menstruation considérée dans ses rapports physiologiques et pathologiques. 1842.
Brown-Séquard, Remarques sur les effets produits sur la femme par les injections souscutanées d'un liquide retiré d'ovaires d'animaux. Arch. physiol. norm. u. path. 1890. S. 456.
Bucura, Beiträge zur inneren Funktion der weiblichen Genitalien. Zeitschr. f. Heilk. **28**.
Bürker, Blutplättchen und Blutgerinnung. Arch. f. d. ges. Physiol. **102**. 1904.
— Ein Apparat zur Ermittelung der Blutgerinnungszeit. Ebenda. **118**.
Busquet, M. H., Les rapports chronologiques de l'ovulation et de la menstruation. Presse méd. **32**, 11. (Allgemeine Zusammenfassung).
— und Pachon, Compt. rend. Soc. biol. Paris. **1**. 1910.
Büttner, Zur Endometritisfrage. Gynäk. Rundschau. **3**.
— Anatomie und klinische Untersuchungen über die Endometritis. Arch. f. Gynäk. **92**.
Cantoni, Blutveränderungen während der Menstruation. Ebenda. **99**.
Carmichael et Marshall, The correlation of the ovarian and uterine functions. Brit. Med. Journ. 1906.
Carnot, P., Modif. du sang au cours de la menstruation. Bull. de la Soc. de biol. 1909.
— et Deflandre, Variation du nombre des hématies chez la femme pendant la période menstruale. Compt. rend. Soc. biol. Paris. 1909.
Carstanyen, Wie verhalten sich die prozentischen Verhältnisse der verschiedenen Formen der weißen Blutkörperchen beim Menschen unter normalen Umständen? Jahrb. f. Kinderheilk. **52**.
Cassirer, R., Die Rolle des vegetativen Systems in der Pathologie der vasomotorischen trophischen Neurosen. Med. Klin. 1912. Nr. 47.
Charrin, Les poisons des tissus. Zit. nach Villemin.
Chauffard, Laroche, Guy und Grigaut, Fonction cholestérinigénique du corps jaune. Preuves histologiques. Compt. rend. Soc. biol. Paris. 1912.

Chazan, Ovulation und Menstruation. Arch. f. Gynäk. **36**.
— Über die Beziehung der Konzeption zur Menstruation. Zentralbl. f. Gynäk. 1911. Nr. 17.
— Die spezifischen Lebenserscheinungen im weiblichen Organismus. Volkm. Sammlg. Neue Folge 1900. Nr. 269.
— Über die Beziehung der Konzeption zur Menstruation. Zentralbl. f. Gynäk. 1911. Nr. 17.
Chvostek, Die menstruelle Leberhyperämie. Wiener klin. Wochenschr. 1909. Nr. 9.
Cohnstein, Beitrag zur Lehre von der Ovulation und Menstruation. Deutsche med. Wochenschr. 1890.
Czyzewicz, Zur Tubenmenstruation. Arch. f. Gynäk. **85**.
Delporte, Recherches sur la menstruation tubaire. L'obstétrique. 1909. Ref. Frommels J.-B. 1900.
— Contribution à l'étude de la nidation de l'œuf humain. Bruxelles 1912.
Desforges, Essai physiologique sur la menstruation. Thèse de Strasbourg. 1813. Zit. nach Viville.
Dibailow, Die Vergrößerung der Leber während der Menstruation. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1913. S. 1623.
Dienst, A., Die Ursache für die Gerinnungsunfähigkeit des Blutes bei der Menstruation. Ebenda. 1912. S. 2799.
Dirks, M., Über Veränderungen des Blutbildes bei der Menstruation, bei Menstruationsanomalien und in der Meonpause. Arch. f. Gynäk. **97**.
Dixon, The ovary as an organ of internal Secretion. The practitioner. **66**. 1901.
Dluski, Über das menstruelle Fieber tuberkulöser Frauen. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. **21**.
Doyon, Extraction de l'antithrombine des testicules et de l'intestin. Compt. rend. Soc. biol. Paris **72**, I. 8. Juli 1912.
Driessen, Glykogenproduktion, eine physiologische Funktion der Uterusdrüsen. Zentralbl. f. Gynäk. 1911. Nr. 37.
Dyrenfurth, F., Zum Nachweis des Menstrualblutes durch die Glykogenjodreaktion. Zeitschr. f. Med.-Beamte. **26**. 1913.
Ebeler, Beitrag zur Blutgerinnungsfrage. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. **36**.
ver Eecke, Les échanges organiques dans leurs rapports avec les phases de la vie sexuelle. Bull. Acad. Roy. de méd. de Belgique. **11**. 1897.
Ellenberger, W., und A. Scheunert, Lehrbuch der vergleichenden Physiologie der Haussäugetiere. 2.
Erp-Lefkovics, Thuisco und Rosenbloom, Die Biochemie der weiblichen Genitalien. Biochem. Bull. **2**. 1913; Ref. Zentralbl. f. gesamte Geburtsh. u. Gynäk. **2**. S. 23.
Falta, W., Über das Blutbild bei Erkrankung der Drüsen mit innerer Sekretion. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **107**.
Federn, S., Blutdruck und Darmatonie. 1894.
Fehling, Zur Kasuistik des Intermenstrualschmerzes. Arch. f. Gynäk. **17**.
Feis, Osw., Sammelreferat neuerer Arbeiten über Ovulation, Menstruation und Konzeption. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. **1**. 1895.
Fellner, O. O., Die wechselseitigen Beziehungen der innersekretorischen Organe. Volkm. Sammlg. 1908. Nr. 508.
— Über intravasale Gerinnungen nach Injektion von Uterusextrakten. Zentralbl. f. Gynäk. 1909.
— Experimentelle Wachstumsveränderung am Kaninchengenitale. Zentralbl. f. path. Anat. **23**. 1912.
— Die Beziehungen innerer Krankheiten zu Schwangerschaft usw. 1903.
— Menstruelle Leberhyperämie. Med. Klin. 1909. Nr. 21.
— Neuere Ergebnisse aus der Forschung über das Corpus lut. Ebenda. 1906. Nr. 42.
Feoktistow, Einige Worte über die Ursache und den Zweck des Menstrualprozesses. Arch. f. Gynäk. **27**.

Ferenzi, Neuer Versuch der Erklärung der Menstruation. Zentralbl. f. Gynäk. 1901

Ferroni, Altre ricerche per la conoscenza della funzione del corpo luteo. Ref. Frommels Jahresber. 1908.

— Sugli effeti delle injezioni sperimentali di estratto di corpo luteo. Ann. di ostetr. e ginec. **1**. 1907.

Findley, Palmer, Menstruation sans ovaires. Ref. Presse méd. 1913. S. 196, und bei W. Fischer, Sammelref. über die Menstruation. Gynäk. Rundschau 1913 S. 671.

Fließ, W., Der Ablauf des Lebens. 1906.

— Die Beziehung zwischen Nase und weiblichen Geschlechtsorganen. 1897.

Francillon, La puberté chez la femme. Thèse de Paris. 1906.

Franco, Die Implantation des menschlichen Eies und Physiologie d. Trophoblasts. Arch. ital. di ginec. **16**. 1913.

Frankl und Aschner, Zur quantitativen Bestimmung des tryptischen Fermentes in der Uterusmucosa. Gynäk. Rundschau. 1911.

Fraenkel, L., Die Funktion des Corpus luteum. Arch. f. Gynäk. **68**.

— Weitere Mitteilungen über die Funktion des Corpus luteum. Zentralbl. f. Gynäk. 1904. Nr. 19 und 20.

— Neue Experimente zur Funktion des Corpus luteum. Arch. f. Gynäk. **91**.

— Weitere Experimente über die Funktion des Corpus luteum. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. **20**.

— Über innere Sekretion des Ovariums. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. **64**.

— Sammelreferat über die innere Sekretion der Ovarien. Ebenda. **64**.

— und Fr. Cohn, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Corpus luteum auf die Insertion des Eies. Anat. Anzeiger. **20**.

Freund, H. W., Die Beziehungen der weiblichen Geschlechtsorgane in ihren physiologischen und pathologischen Veränderungen zu anderen Organen. Ergebn. d. allg. Path. u. path. Anat. d. Menschen u. d. Tiere. 1896. 3. Jahrg.

— R., Zentralbl. f. Gynäk. 1909.

Fricke, Untersuchung über die Temperatur der Scheide und der Gebärmutter vor und während der Menstruation und über die Temperatur der Scheide in der Schwangerschaft. Zeitschr. f. d. ges. Med. **9**. 1838.

Fröhlich, F. W., Über die rhythmische Natur der Lebensvorgänge. Zeitschr. f. allg. Physiol. **13**.

Gage, Epithelium of the uterus and Fallopian tube in mammalia. Amer. Journ. of Anat. **3**.

Gallard, Leçons cliniques sur la menstruation et ses troubles. 1885.

Gautier, La fonction menstruelle et le rut des animaux; rôle de l'arsenic dans l'économie. Bull. Acad. de méd. Paris. 1900.

— Über das normale Vorkommen von Arsenik bei den Tieren und seine Lokalisierung in gewissen Organen. Compt. rend. Soc. méd. **129**.

Gebhard, Die Menstruation in Veits Handb. d. Gynäk.

Gellhorn, Menstruation ohne Ovarien. Zentralbl. f. Gynäk. **31**.

Gendrin, Traité philos. de médicine pratique. **2**. 1839.

Giles, The cyclical or wave theory of menstr. Transact. obstetr. Soc. London. 1897

Givkowitch, J., und G. Ferry, Sur les rapports de l'ovulation et de la menstruation. Compt. rend. Soc. biol. à Paris. 72. 1912.

Goffe, J. Riddle, Die biolog. Funktion des Endometrium bei der Ätiologie von Metrorrhagien. XVII. internat. med. Kongr. i. London. 1913.

Goltz, Über den Einfluß des Nervensystems auf die Vorgänge während der Schwangerschaft. Pflügers Arch. **9**.

Goodman, The cyclical theory of menstruation. Amer. Journ. of obstetr. **11**. 1878.

Gottschalk, Über die Beziehung der Konzeption zur Menstruation und über die Eieinbettung beim Menschen. Arch. f. Gynäk. **91**.

Götte, Der Einfluß der Menstruation und Schwangerschaft auf den Blutdruck. Inaug.-Diss. Leiden 1912.

Gouot, Histoire naturelle et physiol. de la menstruation. Thèse de Strasbourg. 1810.

Gusserow, Menstruation und Dysmenorrhoe. Volkm. Sammlg. klin. Vorträge. 1874. Nr. 81.
Haeckel, Ein Fall von Tubenbauchdeckenfistel. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. **9**.
Hagemann, Beitrag zur Kenntnis des Eiweißumsatzes im tierischen Organismus. Inaug.-Diss. Erlangen 1891.
Halban, Ovarium und Menstruation. Verhandl. d. Deutschen Gesellsch. f. Gynäk. 1901.
— Sitzungsber. d. Wiener Akad. d. Wissensch. Mathem.-naturw. Abt. **3**. 1901. S. 110.
— Zur Lehre von der Menstruation. Zentralbl. f. Gynäk. **46**. 1911.
— und Frankl, Zur Biochemie der Uterusmucosa. Gynäk. Rundschau. 1910.
Hallion, L., Effet vasodilatateur de l'extrait ovarien sur le corps thyroide. Compt. rend. Soc. biol. Paris. 1907.
— et Alquier, Modifications histologiques des glandes à sécrétion interne par ingestion prolongée d'extrait d'hypophyse. Ebenda. **64**. 1908. S. 5.
— und Carrion, Sur l'essai expérimental de l'extrait opothérapeutique d'hypophyse. Soc. de Thérap. **13**, III. 1907; Bull. gén. de thérap. März 1907. S. 459.
— Les hormones. Presse méd. **41**. 1912.
Hartmann, Zur Frage der Blutgerinnungszeit. Münchner med. Wochenschr. 1909. Nr. 16.
Haslinger, Menstruation und Blutgerinnung. Inaug.-Diss. Leipzig 1910.
Hayem, Sur la nature et la signification des petits globules rouges du sang. Compt. rend. Soc. biol. Paris. 1877.
Heape, The menstruation and ovulation of monkey. Brit. Med. Journ. 1898.
— W., The „sexual season" of mammals and the relation of the „prooestrum" to Menstruation. Quarterly Journ. of microscop. science. **44**. 1901.
— Über Ovulation und Menstruation beim Affen und Menschen. Zentralbl. f. Gynäk. 1898.
— The Menstruation of Semnopithecus entellus. Phil. Transact. B. **185**. 1894.
— The menstruation and ovulation of Macacus rhesus. Ebenda. **188**. 1897.
— The menstruation of Monkeys and the human female. Transact. obst. Soc. **40**. 1898.
— Note on the fertility of differents breeds of Sheep etc. Proc. Roy. Soc. ser. B. **64**. 1899.
Hegar, K., Studien zur Histogenese des Corpus luteum. Arch. f. Gynäk. **91**.
— Bemerkungen zur Menstruation. Arch. f. Gynäk. **22**.
Heimann, Fr., Innersekretorische Funktion der Ovarien und ihre Beziehungen zu den Lymphocyten. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. **73**.
Henkel, M., Über die Wechselbeziehungen zwischen Uterus und Ovarien, ein Beitrag zur Behandlung gynäkologischer Blutungen. Münchner med. Wochenschr. 7. 1911.
Hennig, Über die Temperatur Menstruierender. Zeitschr. f. prakt. Ärzte. 1882.
Hensen, Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Blutdrucks. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **67**.
Hergesell, Das zeitliche Verhalten der Ovulation zur Menstruation. Inaug.-Diss. Leipzig 1905.
Hertoghe, Über die Arsenausscheidung durch das Menstrualblut. Bull. Acad. Roy. de méd. de Belgique. **23**. 1911. S. 704.
v. Herweeden, Beitrag zur Kenntnis des menstruellen Zyklus. Monatschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. **24**. 1906.
Himmelheber, Ebenda. **30**.
Hitschmann und Adler, Der Bau der Uterusschleimhaut des geschlechtsreifen Weibes mit besonderer Berücksichtigung der Menstruation. Ebenda. 27.
— — Die Lehre von der Endometritis. Ebenda. 1907.
— — Ein weiterer Beitrag zur Kenntnis der normalen und entzündeten Uterusmucosa. Arch. f. Gynäk. **100**.
Hoefnagels, Experimentelles über den Einfluß der Menstruation auf die Gerinnungsfähigkeit des Blutes. Inaug.-Diss. Amsterdam 1910.
Hoehne, Über die Flimmerung im weiblichen Genitalapparat. Verhandl. d. Deutschen Ges. f. Gynäk. 1911.

Hofmann, F. B., Die Innervation des Herzens und der Blutgefäße. Nagels Handb. d. Physiol. d. Menschen. **1.** 1905.
Hofmeier, Zur Kenntnis der normalen Uterusschleimhaut. Zentralbl. f. Gynäk. 1893.
Holzbach, Vergleichende anatomische Untersuchung über die Tubenbrunst und die Tubenmenstruation. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. **61.**
Hoppe-Seyler, Der Blutverlust bei der Menstruation. Zeitschr. f. physiol. Chem. **42** und **47.**
Horváth, Blutuntersuchungen in der Geburtshilfe und Gynäkologie. Ref. Zentralbl. f. Gynäk. 1910. Nr. 20. S. 687.
Ihm, Referat über die Bedeutung des Corpus luteum. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. **21.**
Mac Ilroy, Exp. work upon the phys. function of the ovary. Journ. of obstetr. and gynaec. brit. emp. Juli 1912.
— Disk. auf d. XVII. intern. med. Kongr. London, zu dem Vortrage von R. Goffe.
Imchanitzky-Ries, Die arsenspeichernde Funktion der Uterindrüsen als Ursache der Menstruation. Münchner med. Wochenschr. 1912. Nr. 20.
Iscovesco, Les lipoides du corps jaune et du testicule. Presse méd. 1912. Nr. 84.
— Le lipoide utéro-stimulant de l'ovaire. Propriétés physiologiques. Compt. rend. Soc. biol. Paris. **72.** 1912.
Ißmer, Über die Zeitdauer der menschlichen Schwangerschaft. Arch. f. Gynäk. **35.**
Iwase, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. **63.**
Jacobi, M. P., The question of rest for women during menstruation. New York 1877.
Jägerroos, Zur Kenntnis der Veränderungen der Eileiterschleimhaut während der Menstruation. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. **72.**
Jardry, La sécrétion interne de l'ovaire. Thèse de Paris. 1907.
Johnstone, Relation of menstruation to other reproductive functions. Amer. Journ. of obstetr. **32.** 1895.
— The endometrium in the cycle of the rat. Brit. gynaec. Journ. **3.** 1888.
Jung, Ph., Innervation der weiblichen Geschlechtsorgane. Monatsschr. f. Geb. u. Gynäk. **21.** 1905.
Kazzander, J., Brunstveränderung beim Schaf. Arch. f. mikr. Anat. **36.**
Keiffer, Contribution à l'hématologie de la menstruation. L'obstétr. **3.** Nr. 12. (rf. nach Frommels Jahresber. 1912.)
— La muqueuse utérine pendant la menstruation. Presse méd. 1909.
Keller, R., Blutgerinnungszeit und Ovarialfunktion. Arch. f. Gynäk. **97.**
— K., Über den Bau des Endometriums bei Hunden. Anat. Hefte. **39.** 1909.
Kersch, Über Veränderungen der Körpertemperatur durch den Menstruationsprozeß. Memorabilien, Zeitschr. f. prakt. Ärzte. 1882. Zit. nach Viville.
Kirkham, W. B., Ovulation in mammals, with spec. Reference to the mouse and rats. Biol. bull. **18.** Ref. Schw. J. B. **16,** II. S. 15.
Kiutsi, Über die innere Sekretion des Corpus luteum. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. **36.**
Klein, G., Über Ursache und Bedeutung der menstruellen Blutung. Münchner med. Wochenschr. **19.** 1911.
Knauer, Einige Versuche über Ovarientransplant. beim Kaninchen. Zentralbl. f. Gynäk. **20.** 1896; **27.** 1897.
Kreis, Die Entwicklung und Rückbildung des Corp. lut. spur. beim Menschen. Arch. f. Gynäk. **58.**
Krieger, Die Menstruation. 1869.
Krutchenkoff, Recherches sur les variations des globules sanguins au cours de la menstruation. Thèse de Paris. 1909.
Kufferath, La menstruation. Lamartin. Bruxelles.
Kundrat und Engelmann, Untersuchung über die Uterusschleimhaut. Med. Jahrb. 1873.
Lambert, Influence de l'ovaire sur la nutrition. Compt. rend. Soc. biol. Paris. 1903.

Langley, Das sympathische und verwandte nervöse System der Wirbeltiere (autonomes System). Ergebn. d. Physiol. von Asher-Spiro. 2. 1903.
Lavagna, Esperienze sopra il sangue menstr. (Bei Brierre de Boismont zitiert.)
Laycock, Lancet. **43** und **44**.
Leopold, Studien über die Uterusschleimhaut während der Menstruation, Schwangerschaft und Wochenbett. Arch. f. Gynäk. **11**.
— und Mironoff, Beiträge zur Lehre der Menstruation und Ovulation. Ebenda. **45**. 1894.
— und Ravano, Neuer Beitrag zur Lehre von der Menstruation und Ovulation. Ebenda. 83.
Lichtwitz, Über Immunisierung mit Corpus luteum. Verhandl. d. med. Sekt. d. schles. Gesellsch. f. vaterländ. Kultur. Breslau 1904.
Lindethal, Menstruation und Corpus luteum. Wiener klin. Wochenschr. **11**. 1903.
Livon, Sur l'action des extraits du corps jaune de l'ovaire. Compt. rend. Soc. biol. Paris. **66**. 1909.
Löb, W., und Gutmann, S., Zur Kenntnis der Enzyme der Ovarien. Biochem. Zeitschr. **41**.
Loeb, L., Der normale und pathologische Zyklus im Ovarium des Säugetieres. Virchows Arch. **206**.
— Über die Bedeutung des Corpus luteum für die Periodizität des sexuellen Zyklus beim weibl. Säugetierorganismus. Deutsche med. Wochenschr. 1911.
— Untersuchungen über die Ovulation nebst einigen Bemerkungen über die Bedeutung der sog. „interstitiellen Drüse" des Ovariums. Zentralbl. f. Physiol. **25**. 9.
Loewenhardt, Die Berechnung der Dauer der Schwangerschaft. Arch. f. Gynäk. **3**.
Loewenthal, Eine neue Deutung des Menstruationsprozesses. Ebenda. **24**.
Löfquist, Pathologie der Mucosa corporis uteri. 1903.
Loisel, Graisses, pigments et toxalbumines des glandes génitales. Journ. de l'anatomie. 1905. S. 79.
Loviot, Ovulation sans menstruation pendant une période de 14 ans, au cours de laquelle il y a eu 4 grossesses. Bull. et mém. Soc. obstétr. et gynécol. Paris 1893. S. 202.
Lüthje, Beiträge zur Kenntnis des Eiweißstoffwechsels. Zeitschr. f. klin. Med. **42**.
Lutter, Ein Beitrag zur Frage der Blutgerinnung. Inaug.-Diss. 1905.
Mandl, Beiträge zur Kenntnis der Funktion der weiblichen Keimdrüse. Festschr. f. Chrobak. 1903.
— Über den feineren Bau der Eileiter während und außerhalb der Schwangerschaft. Monatsschr. f. Gynäk. **5**. 1897.
— Flimmerndes und secernierendes Uterusepithel. Ebenda. **34**.
— Zentralbl. f. Gynäk. 1908.
Marsh, Marion, Intermenstrual phenomena with Theories. Amer. Journ. of Obstetr. 1897.
Marshall, F. H. A., Preliminary communication on the oestrus cycle and the form. of the corp. lut. in the Sheep. Proc. Roy. Soc. ser. B. **68**. 1901.
— On the oestrus cycle and the formation of the corp. lut. in the Sheep. Philosoph. Transact. **196**. 1904.
— and Jolly, On the results of heteroplastic ovarian transplantation as composed with those produced by transplantation in the same Individual. Quart. Journ. of exper. Physiol. 1908.
— — Contrib. to the physiology of mammalian reproduction. Phil. transact. Roy. Soc. **198**. 1906.
— F. A. H., On the ovarian factor concerned in the recurrence of oestrus. Journ. of Physiol. **43**. 1911.
— Francis, The physiology of reproduction. 1910.
Massalitinoff, Über die Gesetzmäßigkeit der Vorgänge im weiblichen Organismus und über die Ursache der Gesetzmäßigkeit. Ref. Frommels Jahresber. 1910. S. 57.
Mathes, P., Der Infantilismus, die Asthenie und deren Beziehungen zum Nervensystem. Berlin 1912.

v. Mayr, G., Statistik und Gesellschaftslehre. 2. 1897.
Merletti, Fonction menstruelle. Ann. di ostetr. 1900.
Meyer, Erich, Blutkrankheiten. Jahreskurse f. ärztl. Fortbildg. 1911. 1912.
— Rob., und Carl Ruge II, Über Corpus luteum-Bildung und Menstruation in ihrer zeitlichen Zusammengehörigkeit. Zentralbl. f. Gynäk. 2. 1913.
— Rob., Über die Beziehung der Eizelle und des befruchteten Eies zum Follikelapparat, sowie des Corpus luteum zur Menstruation. Arch. f. Gynäk. 100.
— L., Der Menstruationsprozeß und seine krankhaften Abweichungen. 1890.
Miller, John, Corpus luteum und Schwangerschaft. Berliner klin. Wochenschr 1913. Nr. 19.
Moltzer, Bydrage tot de Kennis de tuba-menstruatie. Inaug.-Diss. Utrecht 1902. Ref. Zentralbl. f. Gynäk. 1903. S. 415.
Morris, Schwangerschaft nach Tansplant. der Ovarien. Amer. Journ. of obstetr and dis. of women and children. 1904.
Mulon, Parallèle entre le corps jaune et la cortico-surrènale chez le cobaye. Compt. rend. Soc. biol. Paris. 61. 1906.
Müller, P., Die Krankheiten des weiblichen Körpers in ihren Wechselbeziehungen zu den Geschlechtsfunktionen. 1888.
— L. R., und Glaser, Über die Innervation der Gefäße. Deutsche Zeitschr. f Nervenheilk. 46. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1913. S. 1619.
Natus, M., Versuch einer Theorie der chronischen Entzündung auf Grund von Beobachtungen am Pankreas des lebenden Kaninchens und von histologischen Untersuchungen nach Unterbindung des Ausführungsganges. Virchows Arch. 202.
Négrier, Recherches sur les ovaires. 1840.
Nèl, Über die Blutgerinnung bei Gesunden und Kranken. Inaug.-Diss. Berlin 1912.
Neu, Zur Frage der sog. Pseudomenstruation. Zentralbl. f. Gynäk. 1911.
— und Wolff, Jodgehalt des ovar. Münchner med. Wochenschr. 1912. S. 72.
Neumann und Herrmann, Biologische Studien über die weiblichen Keimdrüsen. Wiener klin. Wochenschr. 1911. Nr. 12.
Neußer, zit. nach Payer.
Ogorek, Funktionierendes Ovarium bei nie menstruierter Frau. Zentralbl. f. Gynäk 4. 1236.
Oster, Inaug.-Diss. Erlangen 1912.
v. Ott, Gesetz der Periodizität der physiologischen Funktionen im weiblichen Organismus. Zentralbl. f. Gynäk. 1890.
Pankow, Der Einfluß der Kastration und der Hysterektomie auf das spätere Befinden der operierten Frauen. Münchner med. Wochenschr. 1909. Nr. 6.
— Graviditäts-, Menstruations- und Ovulationssklerose der Uterus- und Ovarialgefäße. Arch. f. Gynäk. 80.
Parhon und Goldstein, Antagonisme entre Thyroide et ovaires. Soc. de Biol 28. Febr. 1903.
— Les sécrétions internes. Paris 1909.
Patta-Decio, Über die Beziehungen zwischen Uterusmyom und Kreislauf Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. 34.
— Arch. di Farmacologia. 6.
Payer, A., Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe, in: Die Erkrankungen des weiblichen Genitales in Beziehung zur inneren Medizin. Nothnagels Suppl.-Bd. 1. 1912.
Petersen, Kyer, Über die numerischen Verhältnisse der Leukocyten bei der Lungentuberkulose. Würzburg 1906. Zit. nach Payer.
Pflüger, Über die Bedeutung und Ursache der Menstruation. Bonn 1865.
Pinard, La menstruation dans ses rapports avec l'ovulation, la fécondation, la gestation et l'allaitement. Ann. d. Gynéc. 1909. S. 721.
Pocock, On the breeding of Monkeys in Menagerie. Proc. Zool. Soc. London 1906.

Pölzl, A., Über menstruelle Veränderungen des Blutbefundes. Wiener klin. Wochenschr. 7. 1910.
Pompe v. d. Meerdervoot, Inaug.-Diss. Freiburg 1896.
Popielski, Über die Hormonentheorie und die Organextrakte. Ref. Zentralbl. d. exper. Med. 1. S. 73.
— L., Über die spezifischen gerinnungshemmenden und blutdruckherabsetzenden Substanzen des weiblichen Genitalapparates. Biochem. Zeitschr. 49.
— Hypophysis und ihre Präparate in Verbindung mit ihren wirksamen Substanzen. Berliner klin. Wochenschr. 50. 1913.
Potthast, Beitrag zur Kenntnis des Eiweißumsatzes im tierischen Organismus. Inaug.-Diss. Leipzig 1887.
Pouchet, Theorie positive de l'ovulation spontanée. 1847.
Prenant, La valeur morphologique du corps jaune. Rev. gén. des sciences 1898.
— Valeur morphol. du corps jaune, son action physiol. et thérap. possible. Rev. gén. des sciences 1898.
Prussak, Die Menge des menstrualen Blutverlustes. Ref. Frommels Jahresber. über das Jahr 1899. 1900. S. 162.
Pychlau, W., Über Blutungen nach Adnexoperationen unter besonderer Berücksichtigung der sog. Pseudomenstruation. Inaug.-Diss. Heidelberg 1911.
Rabe, Experimentelle Untersuchungen über den Gehalt des Knorpels an Fett und Glykogen. Zieglers Beitr. z. Path. u. path. Anat. 48.
Rabuteau, De l'influence de la menstruation. Compt. rend. Soc. biol. Paris. 1870.
Raciborski, Traité de la menstruation. 1868.
Regaud et Dubreuil, Le rut, l'ovulation, le menstruation. Aperçu sur leurs ouvrages par M. Pottet. Ann. de Gynéc. 1910. S. 363.
Reichert, Beschreibung einer frühzeitigen menschlichen Frucht. Abhandl. d. Kgl. Akad. d. Wiss. Berlin 1873.
Rein, Die Nerven der Gebärmutter. 1867.
Reinert, Blutuntersuchung und Zählung. 1891.
Reinl, Die Wellenbewegung der Lebensprozesse des Weibes. Volkm. Sammlung klin. Vorträge. 1884. Nr. 243.
Retterer, Sur les modifications de la muqueuse utérine à l'époque du rut. Compt. rend. Soc. biol. Paris. 4. 1892.
Ricker und Dahlmann, Beiträge zur Physiologie des Weibes. Sammlung klin. Vorträge. N. F. Nr. 645/47.
— G., Entwurf einer Relationspathologie. Jena 1905.
— Über die hämorrhagische Infarcierung des Nierenlagers und andere capilläre Diapedesisblutungen großen Umfangs an und in Organen der Bauchhöhle. Zieglers Beitr. z. Path. u. path. Anat. 50.
Riebold, G., Über die Wechselbeziehung zwischen dem Ovulationsvorgang inkl. der Menstruation und inneren Krankheiten. Münchner med. Wochenschr. 38 und 39. 1907.
— Der Nachweis des Vorhandenseins somatischer Perioden im weiblichen Organismus und ihrer Abhängigkeit von kosmischen Perioden. Arch. f. Gynäk. 84.
— Beobachtung der inneren Klinik über die Beziehungen der Ovulation und Menstruation. 25. Kongr. f. inn. Med. Wien.
Robin und Binet, bei L. Zuntz zitiert.
Rosenbach, O., Bemerkungen über das Problem einer Brunstzeit beim Menschen. Arch. f. Rassen- u. Gesellsch.-Biol. 1906.
Ruge II, C., Über Ovulation, Corpus luteum und Menstruation. Arch. f. Gynäk. 100.
Schaefer, On internal secretion. Lancet. 2. 1895.
Schaeffer, Die Menstruation im Handbuch d. Gynäk. 3. 1908. S. 1.
Schatz, F., Menstruelle und menstruationsähnliche Blutungen nach der Empfängnis und nach der Entbindung in der ersten Zeit der Schwangerschaft und des Wochenbettes. Sammlung klin. Vorträge. 518.
Schauer, Die Theorien der alten und neuen Welt über die Menstruation. Monatsschr. f. Geburtsk. 65. 1855.

Scherpf, L., Hämoglobinmangel des Blutes und sein Verhalten während einer Stahlkur. Zeitschr. f. klin. Med. **4**. Zit. nach Reinert.
Schichareff, Zur Lehre der Periodizität gewisser die Menstruation begleitender Erscheinungen. Ref. im Zentralbl. f. Gynäk. 1890.
Schickele, Untersuchungen über die innere Sekretion der Ovarien. I. II. Biochem. Zeitschr. **38**.
— Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Ovarien. Arch. f. Gynäk. **97**.
— Die Bedeutung der Keimdrüsen für das Auftreten der Brunstveränderungen. Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **1**.
— Die Lehre der Menstruation. Naturf.-Vers. Karlsruhe 1910.
— -Keller, Die menstruellen Veränderungen der Uterusschleimhaut. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. **34**.
Schittenhelm und Lutter, Untersuchungen über das menschliche Fibrinferment. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. 1906.
Schlecht und Schwenker, Über die Beziehung der Eosinophilie zur Anaphylaxie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **108**.
— — Über experimentelle Eosinophilie nach parenteraler Zufuhr artfremden Eiweißes und über die Beziehung der Eosinophilie zur Anaphylaxie. Arch. f. exper. Path. u. Therap. **67**.
Schmaltz, in Ellenberger, Handb. d. vergl. mikroskop. Anat. 2.
Schmid, W., Beiträge zur Physiologie der Brunst beim Rind. Inaug.-Diss. München 1902.
Schmotkin, Klinische Untersuchungen über die Menstruation bei gesunden Individuen. Inaug.-Diss. Straßburg 1912.
Schöndorff, Über den Einfluß der Schilddrüse auf den Stoffwechsel. Arch. f. d. ges. Physiol. **67**.
Schrader, Th., Untersuchungen über den Stoffwechsel während der Menstruation. Zeitschr. f. klin. Med. **25**.
Schröder, R., Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie des Endometriums. Arch. f. Gynäk. **98**.
— R., Über die zeitlichen Beziehungen der Ovulation und Menstruation. Gynäk.-Kongr. Halle 1913.
Schröter, Geschlechtstrieb und Menstruation. (Statistik.) Zeitschr. f. Psychiatrie. **56**.
Schücking, Über innere Sekretion der Uterusschleimhaut und über Bildung von Metrotoxin. Ebenda. 1904. S. 455.
Schultz, W., Untersuchung über die Gerinnungsfähigkeit des Blutes beim Menschen mit besonderer Berücksichtigung der Menstruation. Folia haemat. v. A. Pappenheim. **10**.
— Technik und Ergebnisse meiner Blutgerinnungsmethode. Münchner med. Wochenschr. 1913. Nr. 4.
Schwab, M., Venenthrombose und Gerinnbarkeit des Blutes. Ebenda. 1906. Nr. 51.
— Zentralbl. f. Gynäk. 1907.
Sfameni, Einfluß der Menstruation auf die Hämoglobinmenge und die Anzahl der Blutkörperchen. Ref. Zentralbl. f. Gynäk. 1899. S. 1311.
Sigismund, Ideen über das Wesen der Menstruation. Berliner klin. Wochenschrift. 1871.
de Sinéty, Recherches sur la muqueuse utérine pendant la menstruation. Gaz. méd. Paris. 1881.
Siredy et Francillon, Recherches sur les modifications de la pression artérielle au cours de la menstruation. Soc. méd. des hôpit. 7. April 1905.
Sokoloff, Über den Einfluß der Ovarienexstirpation auf die Strukturveränderung des Uterus. Ebenda. **51**.
Solowieff, Über die Veränderung der Gebärmutterschleimhaut bei Hunden während der Brunstzeit. Ref. Hoffmann-Schwalbe. J. B. 1872.
Stapfer, H., Les vagues utéro-ovariennes. L'œuvre médico-chirurgical (Dr. Critzmann) Nr. 69. Masson & Cie., Paris.

Stegu, J., Untersuchungen am Endometrium des Schweines mit besonderer Berücksichtigung des Flimmerepithels und der Brunstveränderungen. Österreich. Wochenschr. f. Tierheilk. 1912.

v. Steinbüchel, Zur Frage der Tubenmenstruation. Ebenda. 1905. (Naturf.-Vers. Meran.)

Steinhaus, Menstruation und Ovulation in ihren gegenseitigen Beziehungen. Leipzig 1890.

Stephenson, On the menstrual wave. Amer. Journ. of obstetr. 1882.

Stöfer, Über Konzeption bei gänzlichem Mangel menstrueller Tätigkeit. Inaug.-Diss. 1886.

Straßmann, P., Beiträge zur Lehre von der Ovulation, Menstruation und Konzeption. Arch. f. Gynäk. **52**.

— Winkels Handb. **1**.

Stratz, Der geschlechtsreife Säugetiereierstock. 1898.

Sturmdorf, A., Studies on a local haematologic factor in the causation of uterine haemorrhage. S. A. New York State journ. of med. 1911.

Swoboda, Herm., Die Perioden des weiblichen Organismus in ihrer psychologischen und biologischen Bedeutung. 1904.

Tait, Lawson, A research into the coincidence of ovulation and menstruation. Brit. Gynec. Journ. 1888.

Theilhaber, Die Lehre von der Entstehung der Menstruation. Münchner med. Wochenschr. 1911. Nr. 9.

Thomson, Zur Frage der Tubenmenstruation. Zentralbl. f. Gynäk. 1898. S. 1227.

Thorn, Zur Frage der Tubenmenstruation. Zentralbl. f. Gynäk. 1904.

Tobler, Maria, Über den Einfluß der Menstruation auf den Gesamtorganismus der Frau. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. **22**.

Tsuji, Über das Verhalten des Blutdruckes zwischen der menstruellen und nicht menstruellen Zeit. Arch. f. Gynäk. **89**.

van de Velde, Über den Zusamenhang zwischen Ovarialfunktion, Wellenbewegung und Menstrualblutung und über die Entstehung des sog. Mittelschmerzes. 1905.

Veit, J., Anatomie und Physiologie der weiblichen Sexualorgane. P. Müllers Handb. d. Geburtsh. 1888.

Villemin, F., Le corps jaune. Thèse de Lyon 1908.

Vincent, Die innere Sekretion. Ergebn. d. Physiol. von Asher-Spiro. 1910.

Viville, G., Die Beziehungen der Menstruation zum Allgemeinorganismus bei gynäkologischen Erkrankungen. Inaug.-Diss. Straßburg 1912. (Arch. f. Gynäk. **97**.)

Voigt, Zentralbl. f. Gynäk. 1909.

Webster, Die biolog. Basis d. Menstruation. Ref. Zeitschr. f. Gynäk. 1898. S. 152.

Wegelin, Der Glykogengehalt der menschlichen Uterusschleimhaut. Zentralbl. f. path. Anat. **22**. 1911.

Wehle, Über Tubenmenstruation. Zentralbl. f. Gynäk. 1899. S. 1317.

Wellmann, Experimentelle Untersuchungen über die Fettsynthese in stark veränderten, insbesondere in kernlos gewordenen Zellen. Virchows Arch. **189**.

Wendeler, in Martins Handbuch der Adnexerkrankungen. Erkrankungen der Eileiter.

Westphalen, Zur Physiologie der Menstruation. Arch. f. Gynäk. **52**.

Wiese, Fr. W., Über menstruelle Temperatursteigerungen bei Lungentuberkulose. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. **26**. 1913.

Wießner, Blutdruckmessungen während der Menstruation und Schwangerschaft. Ref. Zentralbl. f. Gynäk. 1899. S. 1335.

Wiltshire, A., Vergleichende Physiologie der Menstruation. Brit. Med. Journ. 1883. I.

Williams, The normal structure of the uterine mucosa and its periodical changes. Obstetr. Journ. of Great Brit. 1875.

v. Winckel, Frauenleben und -leiden am Äquator und auf dem Polareise. Volkm. klin. Vortr. N. F. Nr. 481.

v. Winiwarter, H., und G. Sainmont, Nouvelles recherches sur l'ovaire des mammifères (chat). Liège 1912.

Wyder, Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie der menschlichen Uterusschleimhaut. Arch. f. Gynäk. 13.
— Das Verhalten der Mucosa uteri während der Menstruation. Zentralbl. f. Geburtsh. u. Gynäk. 9.
Zuntz, Über den Einfluß der Menstruation auf den Stoffwechsel. Ebenda. 52
— L., Über den Einfluß der Ovarien auf den Stoffwechsel. Arch. f. Gynäk. 78.

Der Arzt hat häufig Gelegenheit, das Zusammentreffen der Menstruation mit einer allgemeinen oder einer organischen Erkrankung zu beobachten. Er wird dann vor die Frage gestellt, wie der Eintritt der Menstruation auf die Erkrankung wirken oder welchen Einfluß die Erkrankung auf den Verlauf der Menstruation haben wird. Schon die alten Ärzte wußten, daß im Laufe einer Erkrankung die Menstruation anders als in gesunden Tagen verlaufen kann; sie kann schmerzhafter, profuser sein oder längere Zeit dauern, andrerseits aber auch kürzer sein oder ganz ausbleiben. Ebenso ist bekannt, daß eine Krankheit durch den Eintritt der Menstruation verschlimmert werden kann. Es ist allerdings auch das Umgekehrte beobachtet worden, so daß manche einen günstigen Einfluß der Menstruation auf die Erkrankung angenommen haben. Wir stehen hier vielfach vor ungelösten Fragen und haben große Mühe, aus zahlreichen sich widersprechenden Angaben uns zurecht zu finden. Die Vorbedingung zur richtigen Auffassung ist die genaue Kenntnis des Vorgangs der Menstruation. Eine ausführliche Bearbeitung ist schon seit längerer Zeit nicht mehr erfolgt, so daß wir auch heute noch vielfach auf ältere Arbeiten angewiesen sind. Ich erwähne nur die bekannten Monographien von Brierre de Boismont, Raciborski, Gallard, Krieger, Leopold Meyer, Kufferath, Schaeffer. Die letzten Jahre und insbesondere die Weiterentwicklung der Lehre der inneren Sekretion haben so viel Neues gebracht, die anatomischen Untersuchungen über die Vorgänge im Ovarium und im Uterus haben sich derart vermehrt, daß ein Bedürfnis vorliegt, das Wesen der Menstruation und ihre Beziehung zu allgemeinen und organischen Erkrankungen von einem neuen Standpunkt aus zu bearbeiten. Die sich bietende Gelegenheit habe ich um so lieber ergriffen, weil diese Frage in ein Arbeitsgebiet gehört, dem ich mich, unterstützt durch zahlreiche Mitarbeiter, seit Jahren widme. Es kommt mir hier nicht auf eine erschöpfende Behandlung der historischen Seite des Themas an. Wer sich dafür interessiert, wird außer in den genannten Werken in der ausgezeichneten Arbeit von Mary Jacobi einen guten Überblick finden. Ebensowenig beabsichtige ich eine ausführliche klinische Darstellung der Menstruation. Es soll im wesentlichen — unter der Voraussetzung allgemeiner Kenntnisse — die Forschung der letzten Jahre in den Vordergrund gerückt werden, vor allem insofern sie geeignet ist, das Wesen der Menstruation und die Beziehungen dieses Vorganges zum übrigen Organismus unserem Verständnisse näherzubringen. Die Einteilung des ziemlich umfangreichen Stoffes in verschiedene Kapitel ergibt sich ziemlich von selbst und beginnt mit dem Vorgang der Menstruation

anatomische, histologische und physiologisch-chemische Untersuchungen an Tier und Mensch ergeben mit experimentellen und klinischen Beobachtungen die Unterlage zu der heutigen Auffassung des Wesens von Brunst und Menstruation. Auf Grund dieser Theorie werden in den späteren Abschnitten die Beziehungen der Menstruation zu allgemeinen und organischen Erkrankungen erörtert.

Das Wesen der Menstruation.

I. Die anatomischen Veränderungen der Uterusschleimhaut unter dem Einfluß der Menstruation. Die Tubenmenstruation.

Die ersten anatomischen Untersuchungen über die Veränderungen der Schleimhaut des menstruierenden Uterus reichen bis in den Anfang des vorigen Jahrhunderts zurück. Es sind vorwiegend französische Autoren (Coste, Pouchet, Raciborski u. a.), die größtenteils an der Hand makroskopischer Betrachtungen eine zunehmende Hyperämie vor und das Auftreten oberflächlicher Blutungen in der Schleimhaut des Uterus während der Menstruation nachgewiesen haben. Nach dem Ende der Menstruation nimmt die Blutfülle ab und die Schleimhaut erhält ein mehr blasses Aussehen. Über Veränderungen des Stromas wird nichts Besonderes mitgeteilt. Raciborski erwähnt nebenbei, daß die Veränderungen der Schleimhaut bei der Menstruation derjenigen während der Gravidität ähnlich, aber weniger ausgesprochen sind. Damit war für die allermeisten Autoren bis in unsere Zeit hinein das wichtigste Merkmal der menstruellen Umwandlung der Uturusschleimhaut abgetan. Eine ausführliche histologische Beschreibung findet sich erst in der nicht genügend beachteten Arbeit von Kundrat und Engelmann (1873). Neben der Hyperämie und dem vermehrten Auftreten von Rundzellen in der prämenstruellen Schleimhaut lenkte die starke Erweiterung und Schlängelung der Drüsen nebst der Abstoßung eines Teiles des Oberflächenepithels die Aufmerksamkeit dieser Autoren auf sich. Die späteren Arbeiten suchen in erster Linie die Frage zu beantworten, ob und in welcher Ausdehnung bei der normalen Menstruation Epithelverluste auftreten (Williams, Leopold, Mörike, Wyder, v. Kahlden u. a.). Da es sich hier jedoch meistens um Leichenmaterial oder aus anderen Gründen nicht einwandsfreie Untersuchungen handelt, ist der tatsächliche Wert dieser Arbeiten gering. Erst als frische Ausschabungen oder operativ gewonnene Uteri zu Untersuchungen herangezogen wurden (Leopold, Westphalen, Mandl, Pompe de Meerdewoordt, Gebhard u. a.), kam ein Fortschritt zustande. Es ergab sich, daß die oberflächlichen Lagen der prämenstruellen Schleimhaut ödematös, die Gefäße erweitert die Drüsen geschlängelt sind, daß das Oberflächenepithel in verschieden großer Ausdehnung von seiner Unterlage abgehoben und zum Teil abgestoßen wird. Hier bahnt sich das in kleinen Mengen in die Schleimhaut ergossene Blut einen Weg nach außen. Mit dem Aufhören der Menstruation bilden sich diese Veränderungen rasch zurück, eine rege Zellneubildung stellt

die Epithel- und Bindegewebsdefekte wieder her und die letzten Blutreste in der nunmehr kollabierten Schleimhaut werden resorbiert. Mit den Untersuchungen von Gebhard war ein gewisser Abschluß erreicht und die in ihnen niedergelegten Ergebnisse entsprachen wohl bis auf Einzelheiten der allgemeinen Anschauung. Das Charakteristische der menstruellen Schleimhautveränderungen liegt in der vermehrten Blutfülle, den subepithelialen Blutergüssen und den durch sie bewirkten Gewebsveränderungen; Epithelverluste finden nur in geringer Ausdehnung statt.

Neue Gesichtspunkte und vielfache Anregung brachte die Arbeit von Hitschmann und Adler (1908). Vier verschiedene Stadien kennzeichnen den steten Wechsel, in dem die Uterusschleimhaut sich befindet:

1. In der prämenstruellen Zeit besteht eine „Scheidung der Schleimhaut in einen kompakten und einen spongiösen Teil, die Drüsen selbst sind eigenartig vergrößert und mit Sekret gefüllt, das Epithel secerniert und das oberflächliche Bindegewebe ist gequollen, den Decidualzellen ähnlich geworden.“ Diese vier Veränderungen kommen gleichzeitig nebeneinander vor, ohne aber immer gleichmäßig entwickelt zu sein. In dem einen Falle prävaliert die Drüsenvergrößerung mit der Sekretion, in dem anderen Falle ist die Scheidung der Schleimhaut in einen kompakten und einen spongiösen Teil ausgeprägter, die Veränderungen sind aber in der prämenstruellen Zeit ohne Ausnahme vorhanden.

2. Mit dem Eintritt der Menstruation findet eine Veränderung der Schleimhaut statt. Die Drüsen entleeren ihr Sekret. werden eng und gestreckt, ein Teil des Oberflächenepithels der Schleimhaut geht verloren, zum Teil auch Epithelien der Drüsen selbst, die Schleimhaut, die bis zum Beginn der Blutung verdickt war, kollabiert jetzt.

3. In der nunmehr niedrigen Schleimhaut findet eine lebhafte Zellneubildung vorwiegend innerhalb der Epithelien statt. Schon am ersten Tage nach der Menstruation ist das Epithel der Schleimhautoberfläche wieder hergestellt. „Diese rege Zellneubildung ist aber der sicherste Beweis dafür, daß zuvor Epithel zugrunde gegangen sein muß.“ Infolge dieser starken Epithelvermehrung wachsen die Drüsen in die Länge und werden weiter. Ihr Lumen ist aber leer, die Epithelien secernieren nicht. Mit der stets fortschreitenden Vergrößerung der Drüsen wird die Schleimhaut wieder höher, die Drüsen selbst vergrößern ihre Fläche durch spirale Windungen. Das Bindegewebe besteht aus dicht gelagerten Spindelzellen, die arm an Protoplasma sind.

4. Das nun folgende „Intervall“ ist durch die Abnahme der Zellregeneration und allgemeines Wachstum der Epithelien gekennzeichnet Diese werden reicher an Protoplasma, ihre Form länger und weiter, die Kerne liegen gut gefärbt mittelständig oder basal. Gegen Ende des Intervalls beginnt in manchen Zellen eine Differenzierung des Protoplasmas, eine Sekretanbildung. Die Drüsen, die anfangs nur leicht, später stärker geschlängelt und zuletzt ausgebuchtet sind, machen die genannten Veränderungen ebenfalls mit. Die korkzieherförmige Schlän-

gelung der Drüsen ist für das Intervall typisch. Noch einen Schritt weiter und wir befinden uns in dem prämenstruellen Zeitraum.

Diese zyklische Wandlung ist nach Hitschmann-Adler gesetzmäßig und derart, „daß man nicht nur leicht und sicher die Diagnose „Menstruation“, sondern genauere Angabe, ob Anfang oder Ende derselben, machen kann“.

Der Schwerpunkt der Ausführungen von Hitschmann-Adler liegt vielleicht weniger in der Betonung der zyklischen Umwandlung der Schleimhaut (diese war ja früher schon bekannt), als in der erschöpfenden Beschreibung ihres prämenstruellen Zustandes. „Die große Bedeutung der prämenstruellen Schleimhautentwicklung müssen wir in ihrer Ähnlichkeit mit der Decidua sehen; darin liegt zugleich die Bedeutung der zyklischen Wandlung, die diese Entwicklung alle 4 Wochen ermöglicht, darin liegt zugleich die Bedeutug der Blutung, die bei ausbleibender Schwangerschaft die Rückbildung der hochentwickelten Schleimhaut einleitet, vielleicht veranlaßt.“

Diese Mitteilungen von Hitschmann und Adler haben ausgedehnte Nachuntersuchungen veranlaßt, die allgemein bestätigten, daß eine zyklische Umwandlung der Uterusschleimhaut, an der auch die Drüsen und das Stroma . beteiligt sind, vorkommt. Die Ansichten gehen aber über die Häufigkeit und die graduelle Entwicklung dieser Veränderungen wesentlich auseinander: Büttner, Ywase, Frankl, Schröder u. a. pflichten Hitschmann-Adler bei, während die große Mehrzahl gewisse Einschränkungen verlangt (Schwab, Himmelheber, R. Freund, Henkel, Voigt, H. Albrecht, C. Ruge, Schickele und Keller u. a.). Diese beziehen sich zum Teil darauf, daß typische prämenstruelle Drüsen kein regelmäßiges Vorkommnis sind, daß ihre Entwicklung graduell verschieden ist, daß ferner solche Drüsen auch außerhalb des Prämenstruum vorkommen, anderseits während des Prämenstruum zuweilen vermißt werden; zum anderen Teil auf die deciduale Umwandlung der Stromazellen, die nicht so häufig und nicht so typisch nachgewiesen werden konnten, als dies von Hitschmann-Adler angegeben wurde, daß endlich auf Grund des histologischen Schleimhautbildes eine so exakte und zuverlässige Bestimmung des Tages, an dem die Schleimhaut entnommen wurde, im Sinne von Hitschmann-Adler nicht durchführbar ist.

Vor kurzem hat R. Schröder in einer ausführlichen Arbeit sich zu der Ansicht von Hitschmann-Adler bekannt und von gegnerischer Seite vorgebrachte Einwände zu entkräften versucht. Nun finden sich aber auch unter seinem eigenen Material diejenigen graduellen Entwicklungsunterschiede der prämenstruellen Schleimhaut, die viele Autoren veranlaßt haben, eine Modifikation der Hitschmann-Adlerschen Angaben zu fordern, finden sich ferner Beweise dafür, daß die einzelnen Abschnitte des Zyklus nicht immer demselben Tage entsprechen, sondern einen gewissen Spielraum besitzen, der eine präzise Diagnose vielfach unmöglich macht. Über diese Schwierigkeit hilft sich Schröder mit der Annahme von „Phasenverschiebungen“ hinweg, in denen der ana-

tomische und klinische Zyklus einander entweder vorauseilen oder nachfolgen. Das ist für mich nur eine Umschreibung dafür, daß das anatomische Bild nicht immer dem klinischen Datum entspricht und damit ist die Bestätigung mancher gegnerischer Ansichten gegeben. Wie auch R. Schröder eine graduell verschiedene Umwandlung der prämenstruellen Schleimhaut gesehen hat, zeigt die in seiner Fig. 3 abgebildete prämenstruelle Schleimhaut am 25. Tage; sie entspricht wohl dem von Schickele und Keller angegebenen zweiten Stadium der prämenstruellen Schleimhaut (Fig. 7 u. 8).

Die Arbeit von Hitschmann-Adler hat zweifellos das große Verdienst, die Aufmerksamkeit auf die in der prämenstruellen Zeit häufigen Drüsen- und Bindegewebsveränderungen gelenkt zu haben. Wenn die Autoren dabei die Regel- oder Gleichmäßigkeit dieser Veränderungen etwas überschätzt haben, so ist dies von nebensächlicher Bedeutung. Es wäre für unsere Vorstellung geradezu überraschend, wenn dieser Vorgang histologisch immer dieselben Veränderungen auf dem gleichen Stadium böte, wo wir doch bei dem klinischen Verlauf der Menstruation immer wieder auf zum Teil große Schwankungen stoßen! Auf Grund eigener Untersuchungen bin ich der Absicht, daß die Schleimhaut des Uterus zyklische Veränderungen erleidet, an denen die einzelnen Elemente der Schleimhaut jedoch nicht gleichmäßig beteiligt sind: in der prämenstruellen Zeit ist stets eine Erweiterung der Capillaren und Gefäße vorhanden, fast immer eine ödematöse Durchtränkung der Schleimhaut, zuweilen mit decidualer Umwandlung der Bindegewebszellen, in der Mehzahl der Fälle werden Drüsenveränderungen gefunden, meistens den von Hitschmann-Adler als typisch prämenstruelle beschriebenen entsprechend, teils etwas weniger entwickelt, in manchen Fällen sind die Drüsen nicht oder nur wenig verändert. Prämenstruelle Drüsen können auch außerhalb des Prämenstruum gefunden werden, wenn die Vorbedingungen dazu gegeben sind. Ebenso variieren, wenn auch weniger, die Schleimhautverhältnisse während, nach der Menstruation und im Intervall; für die Mehrzahl der Fälle treffen die obigen Schilderungen zu. Die einzige konstante Veränderung, die unter dem Einfluß der Menstruation in der Uterusschleimhaut auftritt, ist die makro- und mikroskopisch nachweisbare Erweiterung der Gefäße*).

Ganz ähnliche Zustände kommen im Tierreiche vor. Bei den Haustieren ist während der Brunst eine starke Hyperämie und Schwellung der Uterusschleimhaut mit gleichzeitiger lebhafter Drüsensekretion die Regel. Mit dem Auftreten der Blutung, die in die Uterus-

*) In einer soeben erschienenen Arbeit haben Hitschmann und Adler gegen die obenerwähnten Einwände Stellung genommen und dabei insbesondere gegen die Angaben von Keller und Schickele sich gewandt. Sie betonen, daß diejenigen Fälle, in denen diese Autoren von den Hitschmann-Adlerschen abweichende Befunde festgestellt haben, pathologische Fälle sind, in denen der Verlauf der Menstruation gestört war; die Vorbedingung zum exakten Nachweis der zyklischen Veränderungen ist aber eine normale Menstruation. Ich werde auf diese Frage an der Hand eines neuen Materials zurückkommen.

höhle oder in die oberflächlichen Lagen der Schleimhaut erfolgt, findet ein geringer Zerfall von Epithelien und Bindegewebszellen statt, gefolgt von einem Abschwellen der Schleimhaut; nach beendeter Brunst tritt ein Stadium der Ruhe mit gleichzeitiger Zellneubildung ein. Genauere histologische Untersuchungen stammen erst aus den letzten Jahren und bewegen sich auch hier vielfach um die schon früher diskutierte Frage des Epithelverlustes und der Bildung einer Decidua, die von den einen gesehen, von den anderen geleugnet wird. Die meisten Autoren erblicken in den Brunstveränderungen der Schleimhaut das Vorstadium des während der Gravidität bestehenden Zustandes der Schleimhaut (Retterer). Eine wesentliche Förderung bedeuten die ausgedehnten und bei den verschiedensten Säugetieren angestellten Untersuchungen von W. Heape. Die einzelnen Brunstveränderungen zerfallen in verschiedene Phasen, unter denen die Stadien des Prooestrum und Oestrum eine besondere Berücksichtigung erfahren müssen. Die Veränderungen der Schleimhaut während des Prooestrum teilt Heape in 8 Stadien ein: dem Ruhestadium schließt sich mit den ersten Brunsterscheinungen eine Schwellung der Uterusschleimhaut, eine Vergrößerung ihrer Bindegewebszellen, eine Vermehrung und Erweiterung der Gefäße an, gefolgt von Blutaustritt und Bildung zahlreicher Lakunen, die das Oberflächenepithel vorwölben. Mit der Berstung dieser Hämatome und dem Austritt von Blut, geht eine Abstoßung von Epithel in mäßiger Ausdehnung einher, zugleich mit Schleimabsonderung von seiten der erweiterten und stark secernierenden Uterusdrüsen. Dieser Bildung des „menstrualclot“ im Verlauf der „periode of degeneration“ folgt die Periode der Zellneubildung, des Ersatzes für verloren gegangene Epithelien und Bindegewebszellen. Innerhalb dieses Stadiums findet die Ausstoßung des „menstrualclot“ statt; die Uterusschleimhaut schwillt dann rasch ab und geht in den Zustand der Ruhe (Metoestrum, Anoestrum) über. Nach fertiger Bildung der für das Prooestrum charakteristischen Veränderungen beginnt der eigentliche Oestrus, die Zeit, in der die Begattung zugelassen wird. Nicht bei allen Tieren sind die einzelnen Phasen dieser Schleimhautveränderungen in derselben Weise und Intensität nachweisbar. Trotzdem Gefäßerweiterungen und Blutaustritt in die Schleimhaut nie fehlen, kommt es nicht immer zu einer Abstoßung von Blut in die Uterushöhle. Ebenso ist der Substanzverlust vielfach verschieden. Die höheren Säugetiere zeigen jedoch nur geringe Unterschiede. Ihre Schleimhaut macht bis in Einzelheiten hinein alle die erwähnten Umwandlungen durch. Dies gilt besonders von den Primaten, die, wie Saint-Hilaire, Cuvier und viele andere schon wußten, einen regelmäßigen Blutabgang aufweisen, und bei denen insbesondere Heape die genannten histologischen Veränderungen genau verfolgt hat. Dieselben Untersuchungen sind u. a. auch von Marshall bei Kaninchen, Frettchen, verschiedenen Schafarten und ebenso bei der Hündin ausgeführt worden und haben zu annähernd übereinstimmenden Ergebnissen geführt. Ausführliche Untersuchungen über die Brunstveränderungen der Uterusschleimhaut bei der Hündin stammen von

K. Keller, die die Verhältnisse allerdings in einem etwas anderen Lichte erscheinen lassen, als dies nach den bisher genannten Arbeiten der Fall war. Das erste Stadium der Brunst, das dem Prooestrum und oestrus von Heape entspricht, ist durch eine zunehmende Blutfülle der Schleimhautgefäße charakterisiert, die mit der Blutung endet. Das Metoestrum zerfällt nach Keller in das (II.) Stadium der Drüsenhyperplasie und das (III.) Stadium der Rückbildung, denen dann das Stadium der Ruhe (IV.) folgt, dem Anoestrum entsprechend. Wenn wir diese 4 Stadien mit den Veränderungen der menschlichen Uterusschleimhaut vergleichen, sind Ähnlichkeiten nicht zu verkennen. Die Art der Drüsenalteration ist allerdings etwas anders: Beim Menschen erweiterte Lumina mit Buchtenbildung, bei der Hündin reichliche Knäuelung; diese Unterschiede sind jedoch nur äußere. In beiden Fällen erreicht das Wachstum der Epithelzellen in diesem Stadium den Höhepunkt und führt zur Sekretion. Ein wesentlicher Unterschied liegt aber in dem Zeitpunkt der Blutung: bei der Hündin tritt sie vor der Drüsenhyperplasie ein, beim Menschen, nachdem die Drüsenveränderungen ihr Maximum erreicht haben. Beim Tiere ist die Brunst meist von Trächtigkeit gefolgt, die Schleimhaut der Brunst geht direkt in diejenige der Gravidität über, beim Menschen setzen Rückbildungsvorgänge ein. häufig kommt eine Gravidität nicht zustande.

Soweit ich die Literatur übersehen kann, sind die Ergebnisse von K. Keller bis jetzt die einzigen der Art. Allerdings haben wohl viele Autoren die Drüsenveränderungen nicht besonders intensiv ins Auge gefaßt. Delporte bestätigt beim Schaf und Kaninchen das bisher Bekannte, gibt aber gerade über den Zeitpunkt der Drüsenerweiterungen keine genaueren Angaben, höchstens so viel, daß ihre Rückbildung lange Zeit in Anspruch nimmt, den Zeitraum der Brunst also wohl überdauert.

In neuester Zeit hat Stegu Untersuchungen über das Endometrium des Schweins mit besonderer Berücksichtigung des Flimmerepithels und der Brunstveränderungen mitgeteilt. Er betont, daß der Drüsenreichtum des Uterus innerhalb der normalen Brunst im allgemeinen sehr schwankend ist, gibt aber dabei keine weiteren Angaben über die Sekretion der Drüsen. Auch die Gestalt der Drüsen ist verschieden; es wechseln runde, länglich gewundene und enge Drüsen mit bauchig erweiterten ab. Das Lumen ist entweder ganz geschlossen oder es ist weit offen, leer oder von Sekret mäßig gefüllt. Bei engem Lumen sind die Drüsenepithelien deutlich zylindrisch, bei weitem Lumen von fast kubischer Form. Givkovitch und Ferry teilen die Brunstveränderungen beim Schweine in 4 Perioden ein: die prähyperämische, hyperämische, posthyperämische und den Intervall. Während der beiden ersten Perioden nimmt gleichzeitig mit der Hyperämie und der ödematösen Durchtränkung des Gewebes die Schlängelung, Erweiterung und Sekretion der Drüsen zu. Am Ende der hyperämischen Periode findet ein serosanguinolenter Abgang nach außen statt.

In den meisten Arbeiten wird die Anschauung vertreten, daß ausgedehnte Epithelverluste, insbesondere des Oberflächenepithels, während

der Brunst nicht vorkommen. Es gehen allerdings Zellen, epitheliale und bindegewebige, verloren; dies geht schon aus der nachfolgenden Zellneubildung hervor; immerhin geschieht dies nicht innerhalb größerer Bezirke. Mit dieser Frage hängt diejenige der Flimmerhaare und ihres eventuellen Verlustes während der Brunst eng zusammen. H. Bayer vertritt die Ansicht, daß im menschlichen Uterus kurz nach der Menstruation kein Flimmerepithel vorhanden ist, da „während der Menstruation und der Brunst eine mindestens zur Abstoßung der Cilien führende oberflächliche Desquamation der Uterusschleimhaut vor sich geht". Mandl nimmt an, daß die Uterusschleimhaut nicht immer Flimmerepithel trägt und daß ferner flimmertragende neben flimmerlosen Bezirken vorkommen; bei Tieren werden nur zu gewissen Zeiten Flimmerepithelien gefunden, die insbesondere nach der Brunst fehlen sollen. Schmaltz hat niemals in den Uteri der Haustiere Flimmerepithelien gefunden, ebensowenig K. Keller bei der Hündin. Gage und Hoehne beschreiben im Uterus unter normalen Verhältnissen eine stets lückenhafte Anordnung von Flimmerzellen und zwar gilt dies auch für die Höhe der Schleimhautentwicklung (Hoehne). Stegu findet außerhalb der Brunst bei Schweinen fast ausnahmslos in jedem Zustand der Schleimhaut bewegliche Flimmerhaare; auf der Höhe der Brunst, sowie im prä- und postmenstruellen Stadium waren bedeutend weniger Cilien vorhanden, auch nicht an jeder Stelle der Schleimhaut und nicht in derselben Ausdehnung. Da die Untersuchungen der letzten Autoren an lebenswarmem Material vorgenommen worden sind, die Bewegung der Flimmerhaare vielfach direkt gesehen werden konnte, dürften sie Anspruch auf eine besondere Berücksichtigung erheben. Für den Menschen besteht wohl kein Zweifel, daß das Uterusepithel, wenn auch nicht immer in ganzer Ausdehnung, flimmertragend ist. Da nun bei Tier und Mensch im Verlauf der Brunst und Menstruation Teile des Oberflächenepithels abgestoßen werden, so kann es weiter nicht auffallend erscheinen, wenn nach Beendigung dieser Zeit Flimmerzellen in geringerer Menge und geringerer Ausdehnung gefunden werden. Die Angaben von H. Bayer sind also auch von diesem Standpunkte aus einleuchtend.

Durch alle die genannten Arbeiten zieht sich als gemeinsames Moment die zyklische Umwandlung der Uterusschleimhaut innerhalb der Brunst und Menstruation bei Tier und Mensch hindurch. Überall besteht während des Prooestrum Hyperämie und Schwellung der Uterusschleimhaut, Drüsensekretion, häufig Vergrößerung der Bindegewebszellen; am Ende des Prooestrum tritt Blut in die Schleimhaut, bei höherstehenden Tieren und beim Menschen in die Uterushöhle aus. Wenn viele Autoren Brunst und Menstruation einfach als identisch hingestellt haben, so war das sachlich nicht falsch, in allen Einzelheiten aber nicht immer ganz richtig. Erst die von Heape, Marshall u. a. gegebene Richtigstellung rückt das Wesen dieser zyklischen Veränderungen in das richtige Licht.

Die von den älteren Autoren Pouchet, Bischoff, Raciborski und andern auf Grund fast ausschließlicher makroskopischer Untersuchungen vertretene Überzeugung der Identität von Brunst und menstruellen Ver-

änderungen wird durch die neuesten Untersuchungen in mancher Weise modifiziert, in ihrem Grundgedanken aber bestätigt. Im Mittelpunkt der zyklischen Umwandlungen der Schleimhaut steht bei Tier und Mensch die Hyperämie und der Austritt von Flüssigkeit in die Schleimhaut. Unter solchen günstigeren Ernährungsbedingungen nehmen Epithelien und Bindegewebszellen an Größe und zum Teil an Zahl zu; die Epithelien der Drüsen geraten in einen Zustand erhöhter Sekretion, der vielfach graduell verschieden, sich bald in einer größeren, bald geringeren Abgabe von Schleim kennzeichnet. Auf dem Höhepunkt dieser Umwandlung tritt bei niederen Tieren Schleimabsonderung, bei anderen, besonders den höherstehenden und auch beim Menschen die Blutung ein, sei es nur innerhalb der Schleimhaut oder auch nach außen. Gleichzeitig beginnen mit der Abschwellung der Uterusschleimhaut die Regenerationsvorgänge, die das verloren gegangene Zellmaterial binnen kürzester Zeit wieder ersetzen. Auch die makroskopische Betrachtung zeigt, wie alle Autoren übereinstimmend angeben, daß der Blutreichtum der Genitalien die häufigste und nie fehlende Veränderung bei der Brunst und Menstruation ist. Aber auch hier sind individuelle Variationen in vielfacher Weise vorhanden, bei manchen Tieren betrifft dieser Blutreichtum in besonderer Weise die äußeren Genitalien, während bei anderen gerade diese Teile weniger beteiligt sind.

An den Zirkulationsveränderungen, die im Laufe der Menstruation sich abspielen, sind außer dem Uterus auch die Tuben beteiligt. Der Streit um die sog. Tubenmenstruation dürfte seit längerer Zeit schon erledigt sein. Fälle aus der älteren Literatur, soweit sie pathologische Zustände bedeuten (entzündliche Erkrankungen, Tubenkrankheiten), sind nicht einwandsfrei, ebensowenig die Blutungen aus Tubenbauchdeckenfisteln, die nach Operationen entstanden sind und aus denen während der Menstruation Blut abgesondert wird. Es sind dies Fälle von Hofmeier, Thomson, Thorn, von Herff, Haeckel; nach vaginalen Operationen haben Steinbüchel, Thorn Tubenscheidenfisteln gesehen, aus denen bei der Menstruation Blut abging. In einem kürzlich beobachteten Fall von Tubenbauchdeckenfistel (nach Incision einer tuberkulösen Pyosalpinx) aus deren Öffnung während der Menstruation geringe Mengen von Blut secerniert wurden, gewann ich doch den Eindruck, daß das Blut aus dem Granulationsgewebe kam, ohne daß ein Anhaltspunkt für die Beteiligung der Tube vorlag. Bei der bald nach der Menstruation ausgeführten Radikaloperation, erwies sich das Tubenlumen frei von Blut. In den letzten Jahren sind mikroskopische Untersuchungen ausgeführt worden, die imstande sind, die Verhältnisse zu klären. Wendeler, Molzer, Schaeffer, Czizewicz, Jägerroos haben gesunde Tuben während der Menstruation untersucht und Hyperämie der Schleimhautgefäße, Ödem, gelegentlich auch geringe Blutaustritte in die Schleimhaut beobachtet, aber kein Blut im Tubenlumen nachweisen können. Nur Molzer fand freies Blut im

Tubenlumen und Abhebung der Epithelien auf geringe Ausdehnung hin. Die neuesten Untersuchungen stammen von Delporte; er hat 25 Tuben untersucht und gefunden, daß die Schleimhaut sich an der Menstruation beteiligt, aber in wesentlich geringerer Intensität als das Endometrium. Eine Erweiterung der Blutgefäße ist vorhanden, graduell von derjenigen des Uterus sehr verschieden. Dieselben Verhältnisse finden sich bei Tieren. Holzbach hat u. a. die Tubenveränderungen bei der Brunst untersucht und Sekretionsvorgänge, wenn auch in geringerem Maße, aber doch einwandsfrei nachweisen können. Wir werden mit der Annahme nicht fehl gehen, daß an den hyperämischen Veränderungen, die unter dem Einfluß der Menstruatinn in den Uterus und seinen Nachbarorganen sich abspielen, auch die Tuben und ihre Schleimhaut beteiligt sind. Unter normalen Verhältnissen kommt es hier nicht zu einer Abhebung von Epithel, noch zu einem wesentlichen Blutaustritt in das Lumen. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, daß bei pathologischen Zuständen geringe Mengen von Blut in das Tubenlumen übertreten und vielleicht sich in die Bauchhöhle ergießen können.

II. Die physiologische Erklärung des Blutaustrittes, seine Abhängigkeit von der Reizung der Vasomotoren. Stase und Diapedesis. Fett- und Glykogengehalt der Uterusschleimhaut.

Es bleibt eine wichtige Frage zu beantworten: die Art, wie der Blutaustritt zustande kommt. Werden Gefäße zerrissen oder treten rote Blutkörperchen durch die gelockerten Maschen der Gefäßwände hindurch? Zahlreiche Autoren haben sich mit der Lösung dieser Frage beschäftigt, aber trotz allem Bemühen ist sie auch heute nicht entschieden. Gewisse Veränderungen der Wände kleinerer Arterien und Capillaren haben schon ältere Autoren gesehen und sie zum Teil als „fettige“ Umwandlungen gedeutet. Davon kann keine Rede sein. Die gleichmäßige, homogene Struktur der fraglichen Gefäßwände erinnert vielmehr an die bekannten hyalinen Umwandlungen. Trotz des Widerspruchs von R. Schröder halte ich an der von R. Keller gegebenen Deutung fest und glaube diese hyaline Struktur der Gefäßwände als typisch für die Menstruation ansehen zu dürfen. Die menstruellen Gefäße haben übrigens eine große Ähnlichkeit mit den hyalinen Gefäßwänden in dem graviden Uterus, die noch lange nach beendeter Gravidität bestehen bleiben und zum Teil differentialdiagnostisch verwertet werden können (Schickele). Nur fehlen die fetalen Zellen, die eine Heterolyse bewirken. Trotzdem glaube ich aber auch für die menstruellen Gefäßveränderungen eine durch Ovarialhormone hervorgerufene Heterolyse annehmen zu dürfen und zwar eher als eine Autolyse, wie Sturmdorf und R. Goffe dies glaubten. In diesen menstruellen Gefäßveränderungen dürfen wir ein Vorstadium des Graviditätszustandes erblicken, und es ist ferner nicht ausgeschlossen, daß dieser Zustand in der bekannten menstrualen und Graviditätssklerose, wie sie von Pankow u. a. beschrieben wurde, ein Ende findet. Aber auch eine hyaline Umwandlung der Gefäßwände unter dem Einfluß der Menstruation kann eine genügende Erklärung für die Durch-

lässigkeit der Gefäßwände noch nicht geben. Wir können uns zwar vorstellen, daß ihre Widerstandsfähigkeit abnimmt, sehen aber noch nicht ein, aus welchen mechanischen Gründen ein Austritt von Blut stattfinden soll. Aller Wahrscheinlichkeit nach kommen für diesen Vorgang die kleineren Gefäße, insbesondere Arterien, um die es sich bei diesen hyalinen Zuständen handelt, nicht in Betracht. Das Blut wird wohl aus den Capillaren austreten, sei es, daß diese in ihrer Kontinuität durchtrennt werden (Rhexis), oder daß die roten Blutkörperchen durch das gelockerte Gefüge der Endothellage hindurchtreten (Diapedesis). Welcher dieser beiden Vorgänge sich tatsächlich abspielt, darüber herrscht bis heute noch keine Einigkeit. Zur weiteren Klärung dieser Frage müssen die Arbeiten von G. Ricker und seiner Schüler herangezogen werden. Diese sind mir erst in der letzten Zeit durch die Arbeit von Ricker und Dahlmann, „Beiträge zur Physiologie des Weibes", bekannt geworden. Sie sind von allgemeinen pathologischen Gesichtspunkten aus vorgenommen und bilden in ihren, auf zahlreiche Versuche gestützten Ergebnissen eine Fundgrube neuer Beobachtungen und Anregungen. Dies gilt nicht nur für den Pathologen, sondern in besonderer Weise für den Gynäkologen, der an die Erklärung der menstruellen Vorgänge herantreten will. Der Kernpunkt dieser Arbeiten betrifft die Hyperämie und ihre verschiedenen Phasen.

Die Untersuchungen der Physiologen haben schon vor vielen Jahren gezeigt, daß die Gefäßnerven, Vasokonstriktoren und -dilatatoren, bei künstlicher Reizung sich verschieden verhalten. Ich folge hier den Ausführungen von F. B. Hofmann-Insbruck im Nagelschen Handbuch der Physiologie des Menschen, 1905, Bd. I. „Werden beide Arten von Gefäßnerven für ein Organ an Stellen, wo sie voneinander getrennt in besonderen Nervenfädchen verlaufen, gleichzeitig mit Strömen mit maximaler Stärke tetanisiert, so überwiegt anfangs die Wirkung der Verengerer, die der Dilatatoren wird zunächst unterdrückt, kommt aber nach Schluß der Reizung als Nachwirkung zum Vorschein. Dasselbe ist der Fall, wenn beide Arten von Gefäßnerven in einem Nervenstamm gemischt verlaufen, so daß man aus der Nachwirkung auf die Anwesenheit von Dilatatoren schließen kann. Bei schwächerer Erregung der Konstriktoren vermag sich dagegen eine stärkere Erregung der Dilatatoren schon während der Reizung der ersteren geltend zu machen ... Dilatatoren werden schon durch schwächere Ströme erregt als die Konstriktoren ... Sehr schwache Reizung gibt in diesem Falle" (bei gleichzeitiger Reizung beider Nervenarten in einem und demselben gemischten Nervenstamm) „oft Erweiterung der Gefäße, starke Reizung eine Verengerung. Bei gleichzeitiger Reizung beider Nervenarten ist der Reizerfolg außer von der Stromstärke noch ganz wesentlich mit von der Reizfrequenz abhängig. Bei niedrigen Reizfrequenzen ist das Auftreten der Gefäßerweiterung begünstigt in dem Grade, daß man bei Reizung der gemischten Nerven mit einzelnen Induktionsströmen in Intervallen von einigen Sekunden sogar eine primäre Erweiterung der Gefäße erhalten kann, ohne jeden oder wenigstens bloß mit einem unbedeuten-

den Vorschlag von Verengerung." Es sind nur diejenigen Stellen hervorgehoben, die für die Deutung der Menstruation verwertbar erschienen. Auch ohne weitere Ausführungen drängen diese experimentellen Beobachtungen direkt zum Vergleich mit den klinischen Erfahrungen bei der Menstruation. Die wissenschaftliche Grundlage wird nun in besonderer Weise durch die Experimente von Ricker und seiner Schüler erweitert. M. Natus hat unter Rickers Leitung grundlegende Versuche über die experimentelle Beeinflussung der Blutzirkulation am Pankreas des lebenden Kaninchens ausgeführt. Es zeigte sich, daß eine durch schwachen Reiz bewirkte Erregung der Dilatatoren eine Erweiterung der Strombahn hervorruft (I), daß auf starken Reiz eine Verengerung der Strombahn durch Konstriktorenerregung (II) und endlich nach Abnehmen der Konstriktorenerregbarkeit und noch andauernder Reizung der länger erregbar bleibenden Dilatatoren eine Erweiterung der Strombahn zustande kommt (III). Jedes dieser drei Stadien geht gesetzmäßig mit einer bestimmten Art der Blutströmung einher, und zwar ist in dem ersten Stadium bei erweiterter Strombahn die Blutströmung beschleunigt, im zweiten bei Verengerung der Bahn entsprechend dem erhöhten Widerstand die Strömung verlangsamt bis zum Stillstand, falls nicht beim Verschluß eine vollständige Entleerung eintritt. Im dritten Stadium fließt das Blut in den erweiterten Gefäßen anfangs rascher, um allmählich zu verlangsamen und schließlich still zu stehen. (Stase.) In diesen Versuchen liegt einerseits eine Bestätigung des bekannten verschiedenen Verhaltens von Dilatatoren und Konstriktoren, sie haben aber als neues die jedem Stadium zugehörige Veränderung der Blutströmung nachgewiesen. Diese Verschiedenheit läßt sich nur in der Weise erklären, daß „die lokalen Triebkräfte in der Wand der Blutgefäße und Capillaren zu suchen sind, denen allein die enge örtliche Beziehung zum Blut, die Vorbedingung jeder Bewegungsübertragung zukommt". Die Gefäßwände sind aber vom Nervensystem, seiner Erregung und Erregbarkeit direkt abhängig. Durch die Reize, die auf die Gefäßnerven wirken und bei längerer Dauer oder stärkerer Intensität ihre Erregung und Erregbarkeit herabsetzen, wird auch die Arbeitsleistung von Gefäßen und Capillaren verringert bis zum schließlichen Eintritt der Stase. Aus den Versuchen geht ferner hervor, daß diese Veränderung am leichtesten bzw. am frühesten im Bereiche des Capillargebietes eintreten, dies kann sogar schon der Fall sein, wenn die Arterien noch verengt sind; später tritt dann auch eine Erweiterung der Arterien ein, als Äußerung einer dann entstandenen Dilatatorenreizung. Unter dem Mikroskope wurde beobachtet, daß aus solchen erweiterten Arterien noch eine beträchtliche Menge Blut den zugehörigen Capillaren zugeführt werden kann; es kommt dann zu einer maximalen Erweiterung der Capillaren, deren Dilatatoren ihre Erregbarkeit schon vorher verloren hatten. Von ganz besonderer Wichtigkeit ist die Konstatierung, wann es in einem solchen Stasegebiet zum Austritt roter Blutkörperchen kommt. Dieser Vorgang wurde ausschließlich an Capillaren beobachtet und nur dann, „wenn sich die Stase langsam zunächst in

einem Teil des Capillarnetzes einstellt und allmählich um sich greift; bei plötzlicher allgemeiner Stase wird der Austritt vermißt. Diese Eigentümlichkeit erklärt sich wohl ungezwungen daraus, daß das in einer Anzahl von Capillaren in Stillstand geratene Blut Hindernisse darstellt, an denen sich der in den noch durchströmten, arbeitleistenden Capillaren herrschende Blutdruck zum Teil in Seitendruck umsetzt und die roten Blutkörperchen auspreßt". Der Blutaustritt erfolgt ausschließlich aus den Capillaren, und zwar um so zahlreicher, je länger sich der vollständige Stillstand der Strömung hinzieht. Die Blutkörperchen treten entweder einzeln oder als kleiner Strom an einer umschriebenen Stelle der Capillaren durch die Wand hindurch und sammeln sich in Häufchen im umliegenden Gewebe an; die Häufchen können auch konfluieren. Nach Aussetzen der primären Reize kann der Zustand der Stase verschwinden und einer normalen Strömung Platz machen. Dieselben Beobachtungen erklären auch in ausgezeichneter Weise den Vorgang des hämorrhagischen Infarktes, dessen Deutung bisher den Pathologen nicht geringe Schwierigkeiten verursachte (vgl. Ricker: Über die hämorrhagische Infarzierung des Nierenlagers und andere capilläre Diapedesisblutungen großen Umfangs an und in Organe der Bauchhöhle. Zieglers Beiträge. 50). Sie weisen ferner auf eine große Selbständigkeit der einzelnen Capillargefäßgebiete hin, die trotz der Gleichmäßigkeit der Reize zum Vorschein kommt. Dieses Ergebnis steht mit den Versuchen von Grützner in Übereinstimmung, der Arterien, Venen, Capillaren als selbständige Gebilde ansieht, „akzessorische Herzen, die die Tätigkeit des Herzens unterstützen und nebenher die Blutverteilung besorgen". Auch Müller und Glaser sprechen den Gefäßen eine große Unabhängigkeit zu, allerdings lassen sie die Reize nicht am Nervensystem, insbesondere nicht an peripher gelegenen Gefäßnervenzentren angreifen, sondern an der Gefäßmuskulatur.

Einer kurzen Erwähnung bedarf noch eine weitere Arbeit von Natus. Auf Grund der eben entwickelten Lehre der Stase hat der Autor auch auf den Zusammenhang zwischen Blutgefäßen und Sekretion der Pankreaszellen geachtet. Schon Kühne und Lea hatten eine Beschleunigung des Blutstromes während der sekretorischen Vorgänge gefunden, ebenso eine Erweiterung der Blutbahn, dagegen im Bereiche ruhender Drüsenläppchen eine schwache Blutströmung (vgl. Nagels Handbuch der Physiologie. 2). In derselben Weise sah Natus bei beschleunigtem Blutstrom und Erweiterung der Strombahn infolge von Erregung der Dilatatoren eine Sekretion, während sich zur Zeit des Überwiegens der Constrictoren über die Dilatatoren bei enger Strombahn und dadurch langsamerer Strömung die Sekretvorstufen in Gestalt von Granula bildeten.

Wenn wir nun die Arbeiten von Ricker und seiner Schüler überblicken, sie mit den bei der Menstruation bekannten Vorgängen vergleichen, so wird uns zuerst auffallen, daß im Mittelpunkt aller Veränderungen das verschiedene Verhalten der Blutgefäße, insbesondere der Capillaren, steht. Das Ödem der Uterusschleimhaut, die Vergrößerung der Bindegewebszellen, die kleinen Hämatome, die konfluieren,

und endlich die Erweiterung der Gefäße im prämenstruellen Zeitraum drängen den Vergleich mit den Veränderungen der Stase und ihren Vorstufen im Experiment auf. Makroskopische und mikroskopische Betrachtungen des lebenden und toten Gewebes zeigen bei Tier und Mensch, daß bei den menstruellen Veränderungen die Hyperämie im Vordergrund steht. Es entwickelt sich offenbar in dieser Periode eine allmählich zunehmende Erregung der Dilatatoren nach Ausschaltung der Konstriktoren. Starke Reize psychischer und physischer Art können die letzteren gelegentlich noch in Funktion versetzen, doch tritt dies nur ausnahmsweise ein. Unter normalen Verhältnissen ist bei der Menstruation die Erregbarkeit der Vasomotoren stark gesunken und mit ihr offenbar die Arbeitsleistung der zugehörigen Capillaren. In diesem Stadium der stärksten Dilatation ist der Blutstrom verlangsamt, und hier kommt es dann stellenweise zu Stillstand und Austritt von roten Blutkörperchen. Nach Aufhören der Reizwirkung, welche diese Veränderung hervorruft, tritt die „Lösung" der Stase ein, und der normale Blutkreislauf stellt sich wieder her.

Ricker und sein Schüler Dahlmann haben die Lehre von der Stase auf die bei der Menstruation in der Uterusschleimhaut sich abspielenden Veränderungen angewandt. Bei der Wichtigkeit dieser Ausführungen erscheint es notwendig, ihren Inhalt kurz wiederzugeben.

Einige Tage nach dem Ende der Menstruation ist im Stadium der Ruhe eine normale Gefäßweite mit normaler Stromschnelligkeit zu erwarten. Aus einer augenblicklich nicht näher zu berücksichtigenden Ursache tritt zu einer gewissen Zeit eine Einstellung des Erregungszustandes der Vasomotoren derart ein, daß die länger erregbar bleibenden Dilatatoren das Übergewicht über die Konstriktoren erhalten. Die infolgedessen sich einstellende Hyperämie mit langsamer Strömung in den Gefäßen führt zu einem Austritt weißer Blutkörperchen aus ihnen, zu Ödem, Verdrängung der Bindegewebszellen und Vergrößerung derselben. Gleichzeitig entwickeln sich sekretorische Vorgänge in den Drüsen, die von der Bildung der Vorstufen und der Vergrößerung der einzelnen Zellen bis zur Sekretausstoßung in das Lumen der nunmehr stark erweiterten, geschlängelten und ausgebuchteten Drüsen führen. Da es sich in den Capillaren der Uterusschleimhaut um Endcapillaren in den oberflächlichen Lagen der Schleimhaut handelt, werden sich hier die durch die Zirkulationsstörungen bedingten Veränderungen am deutlichsten abspielen. Das Höhestadium wird am Ende des prämenstruellen Zeitraumes erreicht und ist charakterisiert durch eine starke Erweiterung der Capillaren und eine stärkere Erweiterung der mit Sekret gefüllten Drüsen. Nunmehr geht auch die Erregbarkeit der Dilatatoren völlig verloren, die Stase und Blutung breitet sich aus und erreicht ihren Höhepunkt — das Menstruationsstadium ist eingetreten. Derartige Zirkulationsstörungen führen an den entsprechenden Stellen zu einem Gewebszerfall infolge der schlechten Ernährungsverhältnisse. Dies gilt in erster Linie für die nächste Umgebung der periphersten Gefäßbezirke. Während dieser Phase entleeren sich die Drüsen, werden wieder länger, gestreckt und kehren in ihr Ruhestadium zurück. Viele Zellkerne zeigen

Rückbildungsvorgänge (Pyknose, Zerfall). Aller Wahrscheinlichkeit nach dürfte die Ausstoßung des Drüsensekrets ziemlich rasch erfolgen, wie dies die Autoren an Pankreasdrüsen direkt beobachten konnten. Auf welche Weise dieser Mechanismus zustande kommt, bleibt einstweilen noch fraglich. Es liegt ja nahe, an die Contractionen des Uterusmuskels zu denken, die während der Menstruation zweifellos erfolgen. Inwiefern das Nervensystem an der Entleerung der Drüsen beteiligt ist, kann noch nicht übersehen werden. Ich würde es ferner nicht für ausgeschlossen halten, daß der Kollaps der früher stark geschwollenen Uterusschleimhaut nach der Entleerung des Blutes allein genügen könnte, um eine Ausstoßung des Drüsensekrets zu erklären*).

Die histologischen Untersuchungen der Uterusschleimhaut haben nun fast allgemein gezeigt, daß diese Vorgänge sich nicht gleichzeitig und auch nicht gleichmäßig an allen Stellen der Schleimhaut abspielen. Dasselbe sahen wir im Experiment: auch dort örtliche Schwankungen und ein Nacheinander von Vorgängen. Die Variationsmöglichkeiten werden noch größer, wenn wir an alle anderen individuellen Momente denken, die bei einem Vorgang wie dem der Menstruation mit im Spiele sind. Dem Ende der Menstruation folgt ein Stadium der Ruhe, in dem durch rege Zellneubildung Ersatz für das verloren gegangene Material geschaffen wird. Die Stase hat sich mittlerweile gelöst, die Konstriktoren haben ihre Erregbarkeit wiedererlangt, die Capillaren sind enger geworden, und in ihnen läuft ein langsamer Blutstrom, entsprechend ihrem contrahierten Zustande. Aber dieser Übergang von der Menstruation zu dem postmenstruellen Zeitraum spielt sich nicht plötzlich ab; ebensowenig wie die Stase sich nicht plötzlich löst, sondern allmählich mit verschiedener Schnelligkeit an verschiedenen Stellen, so auch hier. Die histologischen Untersuchungen von R. Keller und mir beweisen, daß die bei der Menstruation bestehende Hyperämie nach dem Sistieren des Blutabganges nicht mit einem Schlage verschwindet, sondern in manchen Fällen am ersten, in anderen aber nur im Laufe der folgenden Tage aufhört. Es besteht also eine sehr gute Übereinstimmung zwischen dem histologischen Befunde und dem Experiment. Gegen Ende des postmenstruellen Zeitraumes beginnt dann wieder das Überwiegen des Dilatatoreneinflusses und es spielt sich die eben beschriebene Phasenfolge mit derselben Treue wieder ab, wobei die Intensität der einzelnen Vorgänge variieren kann, gemäß ihrer Abhängigkeit von zahlreichen Faktoren. Der Vorgang der Brunst und der Menstruation, von dem Beginn des Prooestrum und Prämenstruum bis zu dem Stadium der Ruhe läßt sich auf dieser experimentellen Basis sehr anschaulich entwickeln. Die Herbeiziehung des Experiments zur Deutung dieser Veränderungen ist als ein Fortschritt zu betrachten.

Die Untersuchungen von Ricker lassen sich noch zur Klärung weiterer Fragen verwerten. Schon den alten Autoren war es aufgefallen,

*) Beiling spricht von Muskelzügen, die zwischen den einzelnen Drüsenschläuchen bzw. an denselben emporsteigen und zur Entleerung derselben dienen.

daß in der Schleimhaut des menstruierenden Uterus Fett vorkommt, und manche unter ihnen reden deshalb von einer Verfettung der Zellen. Auch Glykogen wird in der Uterusschleimhaut gefunden. Wegelin und Aschheim haben den Glykogengehalt der Schleimhaut untersucht und in der prämenstruellen Phase einen Reichtum, während der Menstruation eine Abnahme oder ein gänzliches Fehlen festgestellt. Dasselbe gibt auch Drießen an; die postmenstruellen Drüsen enthalten kein Glykogen; im Intervall tritt Glykogen allmählich auf, zugleich mit der Erweiterung der Drüsen, nimmt während der prämenstruellen Schwellung zu und verschwindet mit Beginn der Menstruation*). Im Gegensatz hierzu wird Fett vorwiegend während der Menstruation nachgewiesen. Dieser Befund entspricht dem zwischen Fett und Glykogen bestehenden Antagonismus, der auch in anderen Organen existiert (z. B. in der Leber). Nach den Untersuchungen von Ricker und seinen Schülern Rabe und Wellmann bestehen Beziehungen zwischen dem Auftreten dieser Substanzen und der Blutzirkulation. Eine Verlangsamung der Blutströmung begünstigt eine Erhöhung des Glykogengehaltes (vgl. Muskel), und so würde sich die Ansammlung von Glykogen in der langsam durchströmten prämenstruellen Schleimhaut erklären. Steigert sich aber diese Verlangsamung bis zur fleckweise auftretenden Stase, so daß benachbarte Zellen in ihrer Ernährung darunter leiden, dann schwindet das Glykogen. Dementsprechend finden wir eine Abnahme von Glykogen in der menstruierenden Schleimhaut. Die verlangsamte Blutströmung trägt andererseits zur Anhäufung von Fett bei. Das Fett bleibt aber nach Eintritt der Stase in den Zellen drin und nimmt sogar an Menge zu, selbst wenn ein Kern- und Protoplasmazerfall eintritt. Erst nach Wiederherstellung der normalen Blutströmung verschwindet das angesammelte Fett aus den Zellen. Dieser Zusammenhang, wie er durch die genannten Arbeiten in sehr plausibler Weise erklärt wird, regt zu neuen Untersuchungen über die Verteilung von Fett und Glykogen in der Uterusschleimhaut an, wobei besonders zu berücksichtigen wäre, daß der Fettzerfall im allgemeinen während der Menstruation ein geringer ist und vorwiegend in der oberen Schicht der Schleimhaut stattfindet.

III. Brunst und Menstruation, ihr regelmäßiger Ablauf. Die Bedeutung der Ovulation für den Rhythmus. Verhältnisse bei Tier und Mensch.

Brunst und Menstruation treten in einem bestimmten Rhythmus auf. Diese Ähnlichkeit der beiden Vorgänge war schon den ältesten Autoren bekannt, und bis in die neueste Zeit hat diese Gegenüberstellung teils Zustimmung, teils Ablehnung erfahren. Zur Klärung dieser Frage haben die schon erwähnten Untersuchungen von Heape, Marshall u. a. in ganz besonderer Weise beigetragen. Vorgänge, die in einem gewissen Rhythmus auftreten und zur Fortpflanzungstätigkeit in einer bestimmten Beziehung stehen, kennen wir in dem gesamten Pflanzen-

*) Dyrenfurth benutzt die Glykogenreaktion zum forensischen Nachweis des Menstrualblutes.

und Tierreich. Bei den Säugetieren zeichnen sie sich in besonderer Weise durch die Verschiedenheit der mit ihnen verbundenen äußeren Veränderungen und durch die Individualität der zeitlichen Abstände aus. Die zeitliche Aufeinanderfolge der Brunstveränderungen ist bei den meisten Tieren davon abhängig, ob sie im Zustande der Freiheit oder in Gefangenschaft leben. Im allgemeinen treten Brunstveränderungen bei wild lebenden Tieren in größeren Abständen, d. h. seltener auf, als bei denselben Tieren in der Gefangenschaft. Ferner verhalten sich die einzelnen Glieder derselben Spezies verschieden, je nach den Lebensbedingungen und klimatischen Verhältnissen. In ausgezeichneter Weise ist dies von Marshall für das Schaf nachgewiesen worden. Manche wild lebenden Schafe werden nur einmal im Jahre brünstig, andere öfters, und zwar in der Weise, daß mehrere Brunstperioden innerhalb einer Paarungszeit sich folgen, solange eine Trächtigkeit nicht eingetreten ist. Die Häufigkeit solcher Brunstperioden und ihre Dauer hängt von den mehr oder weniger günstigen Bedingungen ab, unter denen eine Paarung erfolgen kann. Es besteht z. B. ein deutlicher Unterschied zwischen den schottischen Schafen und dem Merinoschafe in der Kapkolonie. Ebenso wechseln die Paarungszeiten; bei der einen Art liegen sie gegen Ende des Jahres, bei der anderen im Frühjahr, bei anderen wieder im Sommer oder im Herbst. Eine australische Merinoart soll während des ganzen Jahres fortpflanzungsfähig sein, wobei die einzelnen Brunstperioden in ziemlich regelmäßiger Weise sich folgen. Tierzüchtern ist es von altersher bekannt, daß durch die Anwesenheit der männlichen Tiere der Eintritt der Brunst beschleunigt und die Häufigkeit der Brunstperioden vermehrt werden kann. Dies gilt für große und für kleine Haustiere. Kaninchen und Meerschweinchen können 8- bis 12 mal im Jahre brünstig werden; ähnliches ist für das Schwein bekannt, das 2—3 mal im Jahre eine Brunstzeit hat, deren jede aus mehreren Brunstperioden bestehen kann. Viele Tiere nehmen kurz nach dem Wurf das Männchen an und geraten wieder in Brunst, falls keine Befruchtung eintritt. Bei Rassetieren (Pferd, Rind) tritt die Brunst ziemlich häufig auf, zeitweise in Abständen von 4 bis 6 Wochen, falls durch eine erste Paarung keine Schwangerschaft eingetreten ist. Diese verschiedenen Brunstperioden sind aber insofern untereinander nicht gleichwertig, als die Tiere zu gewissen Zeiten leichter konzipieren, zu anderen aber trotz Brünstigkeit nicht trächtig werden. Endlich ist den Tierzüchtern bekannt, daß die Brunstzeiten durch Fütterung, Pflege und Anwesenheit der Männchen künstlich beeinflußt und z. B. verlegt werden können.

Bei vielen Affen tritt ein regelmäßiger Blutabgang alle 4 Wochen auf. St. Hilaire, Cuvier u. à. haben schon darüber berichtet. Stratz hat dieselbe bei Tarsius spectrum nachgewiesen. Nach Heape können trotz regelmäßiger Brunstperioden bestimmte Paarungszeiten unterschieden werden, Jahreszeiten nämlich, in denen im Anschluß an die Brunst Trächtigkeit eintritt (Frühjahr und Herbst), während dies nach den anderen Brunstperioden nicht der Fall zu sein pflegt. Aber auch hierin bestehen wieder Unterschiede. Heape gibt an, daß manche Affen zu

jeder Jahreszeit fortpflanzungsfähig sind, andere nur zu bestimmten Zeiten. Dies ist von vielen Seiten bestätigt worden (Pocock u. a.). Jedenfalls bestehen große Verschiedenheiten unter den Tieren derselben Spezies je nach dem Klima, den Ernährungsmöglichkeiten und den Paarungsgelegenheiten.

Beim Weibe erfolgt die Menstruation meist in einem Abstande von 28 Tagen. Es gibt jedoch nicht wenige Ausnahmen, und zwar gilt dies nicht nur für verschiedene Gegenden und verschiedene Individuen, sondern recht häufig für ein und dieselbe Person. Der Einfluß des Klimas und der Lebensbedingungen dürfte bekannt sein. Bei den Eskimoweibern bleibt während des Winters die Periode monatelang aus; während dieser Zeit ist auch keine Fortpflanzungsfähigkeit vorhanden. Unter manchen Verhältnissen kann sich eine bestimmte Zeit zur Empfängnis herausbilden. Dies soll nach Heape für die Weiber von Queensland der Fall sein. Marshall gibt an (Philos. u. Trans. 194. S. 71), daß bei den Semangweibern in Siam eine bestimmte Paarungszeit vorhanden ist; die Frauen bekommen jedes Jahr, etwa im März, ein Kind, solange sie fortpflanzungsfähig sind.

Auf Grund derartiger und anderer Beobachtungen, die offenbar schon alt sind, haben viele Autoren die Frage einer Brunstzeit beim Menschen erwogen. Eine gewisse statistische Unterlage ist in dem bekannten Anstieg der Geburtenzahl in den Monaten Januar bis April mit Kulmination im Februar oder März gegeben. Ein weiterer kleiner Anstieg fällt auf den Monat September. Dies würde einer erhöhten Empfängniszeit im Frühling, besonders im Mai, und einer geringeren im Dezember entsprechen. Dieser „Überrest einer ursprünglichen Paarungssaison“ (nach Westermarck) ist aber wohl kaum auf ausschließlich animalische Faktoren zurückzuführen (G. v. Mayr). Für Rosenbach ist jedoch der Einfluß eines natürlichen physischen Faktors bei diesen Verhältnissen unverkennbar und die alleinige Wirkung des sozialen Faktors nahezu vollkommen auszuschließen. Die Kurve des Fruchtbarkeitsquotienten von Rosenbach zeigt eine Kulmination der Geburten im März, eine geringere im August und Dezember. Mehr als einen „Hinweis“ dürfte man in diesen statistischen Beobachtungen, die von Klima und Rasse nicht beeinflußt sind, wohl kaum erblicken können. Immerhin ist eine gewisse Ähnlichkeit mit höherstehenden Affen und niedrigen Völkerstämmen nicht zu verkennen.

Ein rhythmischer Verlauf der Menstruation ist jedenfalls vorhanden, wenn auch unter vielfachen Variationen. Bei derselben Frau kann dieser Rhythmus im Laufe des Lebens mehrmals wechseln, wobei neben allgemeinen sozialen Ursachen (Klima, Ernährungsverhältnisse, Krankheiten) auch die verschiedenen Phasen der Fortpflanzungstätigkeit (Geschlechtsverkehr, Geburten, Fehlgeburten, psychische und physische Ursachen) eine wichtige Rolle spielen. Fließ hat bekanntlich versucht, den Rhythmus beim Weibe genau zu studieren und glaubt neben einem 28tägigen (weiblichen) noch einen 23tägigen (männlichen) unterscheiden zu dürfen. Beard findet einen Typus von etwa $23^1/_2$ Tagen, und Swoboda, der

diese Frage ebenfalls bearbeitet hat, glaubt, daß alle möglichen Vorgänge in bestimmten rhythmischen Abständen sich wiederholen, und zwar mit einer gewissen Gesetzmäßigkeit. Riebold nimmt, in einer anderen Weise als Schatz, der von einem physiologischen Monat von 28 Tagen ausging, als periodische Einheit eine physiologische Woche an, die eine Dauer von 6,48, 6,83, 7, 7,28, 7,71 Tagen haben kann. Bei der einzelnen Frau ist immer eine dieser Perioden vorhanden, die durch das ganze Leben hindurch konstant bleibt. Die Abstände zwischen den Menstruationen entsprechen einem Vielfachen der physiologischen Woche. Zum Unterschied von der früheren ähnlichen Annahme von Laycock ist aber R. der Ansicht, daß die Menstruation „nicht regelmäßig am Ende einer physiologischen Woche eintritt, sondern bald etwas früher, bald etwas später. In längeren Reihen gleichen sich die Abweichungen aber stets wieder aus, so daß die zeitliche Einheit der physiologischen Woche stets gewahrt bleibt. Die Verfrühung oder Verspätung der Periode folgt dem Gesetz der Halbteilung der Perioden, sie kann eine ganze, eine halbe, eine Viertel-, eine Achtel- usw. Woche betragen.“ Wer die Arbeit von Riebold aufmerksam durchliest und an den beigegebenen Tabellen verfolgt, wird zugeben müssen, daß sie viel für sich hat und die zahlreichen Variationen, die im Ablauf der Menstruation immer vorkommen, besser erklärt als die Annahme von Schatz. Trotzdem aber muß der eigentliche Mechanismus der physiologischen Wochen, die häufig nicht präzis eingehalten, sondern bald verkürzt, bald verlängert werden, etwas kompliziert erscheinen. Es ist ja von vornherein wahrscheinlich, daß die meisten Frauen in einem Intervall von etwa 28 Tagen menstruieren, daß man bei der Berechnung von Durchschnittswerten aus zahlreichen, lange genug beobachteten Menstruationsfolgen zuletzt einige Zahlen finden wird, die, durch 3 oder 4 dividiert, eine entsprechende Zahl von physiologischen Wochen ergeben werden. Es ist weiter wahrscheinlich, daß jede Unregelmäßigkeit der Menstruation durch Addieren oder Subtrahieren einer unbestimmten Zahl in den Rhythmus wieder eingelenkt werden kann. Ich vermute jedoch, daß mit Hilfe dieser komplizierten Berechnung noch andere Zahlen, die als einheitlich imponieren, nachgewiesen werden könnten, deren Vielfaches den Menstruationen entspricht. Es käme auf eine mathematische Berechnung an! Dieselbe Vorsicht müssen wir auch dem Vergleich der Menstruationsintervalle mit kosmischen Einflüssen gegenüber walten lassen. Massalitinoff glaubt an eine Gesetzmäßigkeit, die mit der Anziehungskraft des Mondes und der Sonne auf die Erde in Verbindung steht. Es wäre weiter höchst interessant, festzustellen, daß die Schwankungen der Luftelektrizität oder ähnlicher Faktoren (Arrhenius) auf Körperfunktionen einen Einfluß besitzen. Prinzipiell ist dies nicht nur nicht ausgeschlossen, sondern möglich, einstweilen unserem Verständnis aber noch zu sehr entrückt. Ich verzichte deshalb, auf diese Frage hier weiter einzugehen.

Es ist nicht zu leugnen, daß manche Beobachtung der genannten Autoren richtig ist und leicht bestätigt werden kann. Eine gewisse

Willkür ist aber bei allen derartigen Zahlenverschiebungen und Berechnungen nicht zu vermeiden, und dies kommt der Beweisführung nicht zugute. Die Autoren haben deshalb nur wenige Anhänger gefunden. Bei unparteiischer Betrachtung der Verhältnisse glaube ich nur so viel sagen zu können, daß die Menstruation in der Regel in einem bestimmten Rhythmus auftritt, der aber sowohl im allgemeinen als auch bei demselben Individuum schwankt, ebenso wie dies von anderen Vorgängen, die sich rhythmisch abspielen, bekannt ist.

Viele scharfsinnige Arbeiten und geduldige Forschungen haben seit der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts danach getrachtet, die Ursache dieses Rhythmus aufzudecken. Sie liegt sicherlich nicht in dem Uterus selbst, da dieses Organ nicht von vornherein selbständig ist, sondern in einer bestimmten Abhängigkeit vom Ovarium steht. In dem Ovarium spielt sich ebenfalls ein Prozeß ab, der durch seine rhythmische Aufeinanderfolge charakterisiert ist. Es lag deshalb nahe, die Ovulation in Beziehung zu der Menstruation zu bringen. Die Frage des zeitlichen Zusammenhangs von Ovulation und Menstruation bzw. Brunst ist jedoch auch heute noch nicht zur Befriedigung gelöst. Die älteren Autoren, die wie Pouchet, Gendrin, Negrier, Bischoff, Raciborski erst nachweisen mußten, daß die Berstung der Follikel spontan erfolgt und nicht unter dem Einfluß mechanischer Vorgänge, waren meist der Ansicht, daß die Ovulation während der Menstruation oder kurz vorher erfolgt. Jedenfalls faßten sie die Ovulation als den primären Vorgang auf, ohne aber an einem unbedingten Zusammenhang zwischen beiden festzuhalten. Schon Coste hatte in Ovarien von Frauen, die am Ende der Menstruation gestorben waren, ungeborstene Graafsche Follikel gefunden (zit. nach Raciborski). Man glaubte, daß ein gemeinsames Moment die gleichzeitige Hyperämie in dem Ovarium und im Uterus beim Herannahen der Menstruation hervorrief. (Auch neuerdings von Franco angenommen.) Die periodische Berstung des Follikels wird aber nach Raciborski voraussichtlich nicht bei allen Frauen zu derselben Zeit im Verlauf der Menstruation erwartet werden können. Die Angaben, die wir über das zeitliche Verhalten von Ovulation und Brunst bei den Tieren besitzen, weichen nicht gerade sehr voneinander ab. Bei den meisten Säugetieren dürfte die Ovulation gegen Ende der Brunst und zwar während des Oestrum, d. h. nach Aufhören des Blutabganges, spontan auftreten. Diese Angabe findet sich auch bei den neueren Autoren und wird insbesondere durch die Arbeiten von Heape, Marshall, Jolly bestätigt. Die Kohabitation spielt nur bei wenigen Tieren eine Rolle: beim Kaninchen, Frettchen, bei der Katze erfolgt die Berstung in der Regel erst nach der Kohabitation. Die von manchen Autoren geteilte Ansicht, daß bei diesen Tieren eine spontane Ovulation überhaupt nicht vorkommt, wird von anderen geleugnet. Zweifellos tritt aber bei den übrigen Tieren — und das ist die überwiegende Mehrzahl — in der Regel die Ovulation unabhängig von mechanischen Vorgängen auf, wenngleich sie durch die Kohabitation beschleunigt werden kann (Marshall und

Jolly beim Schaf, Regaud und Dubreuil bei Kaninchen). Beim Hunde findet die Ovulation am Ende der Brunst statt, nach der Blutung (Keller), ebenso beim Rinde (Schmid). Stratz gibt an, daß bei Tupaja, die eine Menstruation mit blutigem Abgang besitzt, die Zeit der Eireife mit dem Beginn der Menstruation zusammenfällt, ebenso bei Tarsius spectrum. Heape und Marshall heben besonders hervor, daß die Ovulation zum Auftreten der Brunst durchaus nicht notwendig ist, daß ferner diese beiden Vorgänge bei den Affen nicht in Zusammenhang stehen. Dasselbe gibt Herveeden an und ebenso Pocok. M. van Herveeden hat eingehende Untersuchungen bei Cercocebus cynomolgus ausgeführt. Die untersuchten Organe konnten schon bei makroskopischer Betrachtung in zwei Gruppen getrennt werden, deren erste nur eine geringe prämenstruelle und menstruelle Veränderung der Schleimhaut zeigte, während in der anderen eine bedeutende Schwellung der Schleimhaut bestand, mit stark gewundenen und secernierenden Drüsen. In den Ovarien der ersten Gruppe fand sich nur sehr selten ein vorspringender Follikel oder ein Corpus luteum, während bei denjenigen der zweiten Gruppe Follikel oder gut entwickelte Corpora lutea stets vorhanden waren. Aller Wahrscheinlichkeit nach ist dieser Unterschied darauf zurückzuführen, daß die Tiere zu verschiedenen Zeiten gefangen wurden und zwar diejenigen der ersten Gruppe innerhalb einer Brunstperiode, bei der jedoch Konzeptionsfähigkeit nicht vorlag. Die Tiere der zweiten Gruppe dagegen wurden während einer Periode von Konzeptionsfähigkeit gefangen. Die Auffassung des Autors, daß bei den untersuchten Affen nicht während jedes menstruellen Zyklus der Uterus zur Einbettung des Eies geeignet ist, vielmehr nur während bestimmter Zeiten (Konzeptionsfähigkeit), wird durch die bekannten Untersuchungen von Heape an Macacus und Semnopitecus bestätigt, bei denen ebenfalls eine Konzeptionsfähigkeit nur in bestimmten Jahreszeiten besteht, aber trotz seltener Ovulation außerhalb derselben eine regelmäßige Menstruation stattfindet. Diese Untersuchungen von Heape und Herveeden beweisen also, daß bei den genannten Affen die Menstruation ohne Ovulation erfolgen kann. Bei denselben Affen kann nach der Menstruation auch ein Oestrus (erhöhter Geschlechtstrieb) vorhanden sein, und zwar auch außerhalb der Konzeptionsfähigkeit. M. van Herveeden fand ferner, daß bei Cercocebus die menstruellen Veränderungen der Uterusschleimhaut sich mit größerer Intensität an den Stellen abspielen, wo für gewöhnlich die Entwicklung der Placenta stattfindet, und vermutet, „daß in weit vergangenen Zeiten die periodischen Vorgänge in der uterinen Schleimhaut unter direktem Einfluß des befruchteten Eies, d. h. des Trophoblastes zustande kamen“. Die ursprüngliche Bedeutung der Menstruation wäre also in der periodischen Umbildung der uterinen Schleimhaut zu einem direkten oder indirekten Nährboden des befruchteten Eies zu suchen. Mit Heape ist Herveeden der Ansicht, „daß bei Primaten der Polyoestrus ein primärer, erst spät modifizierter Zustand war, d. h. ein Polyoestrus mit kontinueller Reproduktionsfähigkeit“. In diesem Zustand befindet sich noch Tarsius spectrum, der in

der Ordnung der Primaten eine primitive Stelle einnimmt. Im weiteren Verlauf hat sich der Zustand entwickelt, den Heape bei Semnopitecus und Macacus gefunden hat und der auch für Cercocebus gelten dürfte, nämlich „Beschränkung des Befruchtungsprozesses zu bestimmten Perioden mit Erhaltung der übrigen Zyklen, welche einfache Überreste der primären sexuellen Verhältnisse sind“ und „die ununterbrochene Reihe menstrueller Zyklen beim Menschen kann eine direkte Fortsetzung des Polyoestrus der primitiven Primaten sein“.

In ganz seltenen Fällen liegt ein großer zeitlicher Abstand zwischen beiden Vorgängen, wie z. B. bei der Fledermaus, wo die Brunst im Herbst und die Ovulation angeblich im Frühjahr stattfindet.

Es ist also ziemlich die allgemeine Ansicht, daß bei den Tieren die Brunstvorgänge sich entwickeln und bis auf eine gewisse Höhe gelangen, bevor die Berstung der Follikel eintritt. Es kann mithin die Ovulation die Ursache für die Brunstveränderungen nicht sein. Das Corpus luteum, das nach Prenant, Fraenkel, Ancel, Bouin, Villemin u. a. die entscheidende Rolle spielt, kann ebensowenig in Betracht kommen, wie aus experimentellen Untersuchungen, unter anderen den von Regaud und Dubreuil beim Kaninchen, v. Winiwarter und Sainmont bei der Katze schon hervorgeht. Diese Autoren haben bestätigt, daß die Follikelberstung einige Stunden nach der Kohabitation eintritt, die aber erst nach eingetretener Brunst geduldet wird; das Corpus luteum, das sich erst später bildet, kann also die Ursache der Brunst nicht sein. Die Angaben von Villemin stehen im Gegensatz zu denen vieler Autoren. Er behauptet festgestellt zu haben, daß bei Tieren während der Brunst nicht ein frisch geborstener Follikel, sondern ein vollentwickeltes Corpus luteum gefunden wird (Schaf, Schwein, Rind). Für das Schwein geben Givkovitsch und Ferry an, daß die Follikelberstung zu Beginn oder vor den ersten Brunstveränderungen stattfindet (prähyperämische Periode) und daß auf der Höhe des hyperämischen Stadiums sich stets ein vollentwickeltes Corpus luteum findet. Dies würde also zu den Angaben von Villemin passen. Heapes Beobachtungen von Menstruation bei Affen ohne vorherige Ovulation, ebenso wie van Herveedens Fälle dürften jedoch entgegen diesen Angaben schwer in die Wagschale fallen. Auch Marshall, wohl einer der besten Kenner dieser Fragen, lehnt die Bedeutung des Corpus luteum für den Vorgang der Menstruation ab (The physiology of reproduction).

Beim Menschen sind die Verhältnisse noch viel mehr kompliziert. Viele ältere Autoren nehmen an, daß die Ovulation kurz vor oder gleichzeitig mit der Menstruation eintritt, andere, daß sie im Intervall zwischen zwei Perioden sich abspielt (z. B. Fehling), wieder andere, daß sie fast jederzeit eintreten kann (Wyder, Lawson-Tait, Chazan, Arnold u. a.) und daß keine Abhängigkeit der Menstruation von der Ovulation existiert. Steinhaus hat eine ausführliche Literaturuntersuchung vorgenommen und folgerte daraus, daß die Ovulation nicht periodisch ist und daß kein Grund vorliegt, eine Abhängigkeit der Menstruation von der Ovulation anzunehmen. Leopold hat mit Mironoff und Ravano

im ganzen 95 Fälle untersucht. Dieses Material ist jedoch nicht einwandsfrei, da die Alterbestimmung des Corpus luteum meist nur auf makroskopischer Betrachtung beruht. Wir wissen heute, das die makroskopische Untersuchung für die Erkennung des Entwicklungsstadiums, auf dem sich ein Corpus luteum befindet, nicht genügend ist. Wenn aus diesem Grunde ein großer Teil der Leopoldschen Fälle wegfällt, so bleiben doch noch diejenigen wichtigen Beobachtungen übrig, in denen eine Follikelberstung in Beziehung zur Menstruation überhaupt nicht eingetreten, ein vorspringender Follikel oder ein Corpus luteum überhaupt nicht vorhanden war. Die Ovulation folgt nach Leopolds Beobachtungen „bisweilen einem eigenen periodischen Zyklus, bisweilen geschieht sie sprungweise ... in mehr als einem Drittel der Fälle findet sie nicht gleichzeitig mit der Menstruation statt ... die Ovulation kann zu irgendwelcher Zeit eintreten, auch wenn gar keine uterine Blutung erfolgt ... die Menstruation kann stattfinden ohne Ovulation“ Ancel und Villemin weisen nach, daß die Berstung des Follikels etwa 12 Tage vor Beginn der Menstruation erfolgt, daß die Menstruation mit der vollen Entwicklung des Corpus luteum zusammenfällt und daß also aller Wahrscheinlichkeit nach die Menstruation von dem Corpus luteum abhängig ist. Zur Zeit der Periode hat Villemin nie einen sprungbereiten Follikel gefunden, ebensowenig einige Tage vorher, sondern immer ein völlig entwickeltes Corpus luteum. An dem 14. Tage nach Beginn der Menstruation traf er in den Ovarien einen wachsenden Follikel und ein Corpus luteum im Rückbildungsstadium. Dies ist also eine Bestätigung der Ansichten von Fraenkel, der zum erstenmal diese Behauptung aufgestellt hat. L. Fraenkel berechnet aus seinen Beobachtungen (vgl. auch Hergesell), „daß die Ovulation niemals in das post-, noch auch in das ganz dicht prämenstruelle Stadium fällt, sondern in das Intervall, und zwar am häufigsten in die zweite Hälfte desselben“ (18. bis 19. Tag nach Beginn der Blutung). Ovulation und Menstruation fallen also nicht zusammen, stehen aber in präziser zeitlicher Beziehung und das Corpus luteum ist die Ursache der Menstruation. Auf demselben Standpunkt steht J. W. Miller, der zwischen Menstruation und Ovulation ein festes Abhängigkeitsverhältnis annimmt und zwar derart, daß der Follikelsprung der Blutung direkt 9 Tage vorausgeht. R. Schröder gibt an, daß der reife Follikel bei einem 4wöchentlichen regelmäßigen Zyklus (von Beginn der Mensesblutungen gerechnet) zwischen dem 14. und dem 16. Tage platzt. Unmittelbar vor Eintritt der Menstruation befindet sich das Corpus luteum auf seinem Reifestadium. Im Widerspruch dazu stehen wieder die neuesten Angaben von R. Meyer und C. Ruge II. Die Follikelreifung fällt nach diesen Autoren wahrscheinlich unmittelbar hinter die Menstruation, etwa bis zum 8. Tage nach deren Beginn, wenn nicht schon in die Zeit der Menstruation selbst. Die Follikelberstung erfolgt schätzungsweise unmittelbar oder bald nach der Menstruation. Es fällt mithin das Blütestadium des Corpus luteum mit dem höchsten Grade der prämenstruellen Schleimhautveränderungen des Uterus kurz vor

der Menstruation zusammen. Das Corpus luteum ist also, wie Meyer auch in seiner neuesten Arbeit ausführt, die Ursache der Menstruation. Ob aber die ausschließliche Ursache, geht aus seinen Ausführungen nicht mit Sicherheit hervor. Er schreibt zwar auf Seite 3, „umgekehrt kommt eine Menstruation niemals ohne Corpus luteum zuwege“, auf Seite 16 heißt es aber, „ohne Befruchtungsreife des Eies (Ovulation) kein Corpus luteum, ohne dieses in der Regel keine Menstruation“. Wie groß die Schwierigkeiten einer genaueren Zeitbestimmung sind, geht auch aus der Arbeit von C. Ruge II hervor. Das Proliferationsstadium des Corpus luteum fand er „vom 1. bis 14. Tage nach Beginn der Menstruation, die Fälle reihen sich ganz regellos in diesem Zeitraum, so daß es nicht möglich ist, einen bestimmten Tag für den Follikelsprung anzugeben. Wir können nur so viel sagen, die jüngsten dem Follikelsprung unmittelbar folgenden Corpus luteum-Stadien finden sich, mit ganz seltenen Ausnahmen, nur in den ersten 14 Tagen nach der Menstruation, nicht in der zweiten Hälfte des Intermenstruum“. Der Spielraum ist also hier ein größerer, dabei kommen aber noch Ausnahmen vor, die sowohl das Stadium des Corpus luteum als auch der Mucosa betreffen. So findet Ruge z. B. in 4 Fällen das Blütestadium des Corpus luteum je 2 mal am 10., einmal am 13. und einmal am 14. Tage nach Beginn der Menstruation, zu einer Zeit, wo die Uterusschleimhaut noch nicht prämenstruell verändert ist. In 3 anderen Fällen entsprach ein Corpus luteum im Proliferationsstadium am 19., 21. und 23. Tage nach Beginn der letzten Regel dem prämenstruellen Zeitraum der Mucosa.

Auch diese neuesten Arbeiten sind nicht imstande, die Frage des zeitlichen Zusammenhanges zwischen Ovulation und Menstruation zu lösen. Es geht zweifellos aus ihnen, wie aus den älteren Arbeiten hervor, daß ein zeitliches Zusammentreffen der Corpus luteum- und Schleimhautveränderungen häufig ist, daß dieser Parallelismus sich aber doch immerhin in ziemlich weiten Grenzen bewegt und nicht wenige Ausnahmen aufweist. Selbst wenn wir von den älteren Angaben, die auf genauere anatomische Untersuchungen nicht immer gestützt sind, absehen, so müssen die abweichenden Daten der verschiedenen Autoren auffallen. Für die Tiere sind die Angaben über den Zeitpunkt der Ovulation eher übereinstimmend, die meisten Autoren geben an, daß die Berstung des Follikels gegen Ende der Brunst oder im Oestrum bzw. kurz darauf stattfindet (abweichende Angaben von Villemin u. a. siehe oben). Manche glauben, daß beim Menschen die Ovulation in den letzten Tagen vor dem Eintritt der Periode stattfindet. Villemin gibt mit Ancel an, daß die Ovulation etwa 12 Tage vor Beginn der Menstruation erfolgt, Fraenkel (Hergesell) in der zweiten Hälfte des Intervalls, etwa am 18. bis 19. Tage nach Einsetzen der letzten Menstruation an, Schröder setzt die Ovulation auf den 14. bis 16. Tag nach Beginn der Menses an, Meyer-Ruge endlich in die Zeit der Menstruation oder unmittelbar danach. Ruge selbst nimmt allerdings einen größeren Spielraum an für das Proliferationsstadium des Corpus

luteum, nämlich vom 1. bis 14. Tag nach Beginn der Menstruation. Die Ovulation kann also fast jederzeit vom Beginn der einen Menstruation bis zum Beginn der nächsten erfolgen. Aus denselben Arbeiten geht ferner hervor, daß der Parallelismus zwischen Ovarium- und Schleimhautveränderungen des Uterus innerhalb weiter Grenzen schwankt und daß ein bestimmtes Stadium des Corpus luteum nicht immer einem und demselben Stadium der Schleimhaut des Uterus entspricht. Eine derartige Divergenz in den Angaben läßt sich nicht mit der Annahme ungenauer Untersuchungen erklären. Sie beweist meiner Ansicht nach nur, daß die scharfe Abgrenzung der Corpus luteum-Stadien sich nicht genau durchführen läßt. Sind doch in demselben Corpus luteum nicht so selten verschiedene Stadien gleichzeitig vertreten! Und ferner möchte ich folgern, und zwar auch an der Hand eigener Untersuchungen, daß die Follikelberstung nicht immer zu derselben bestimmten Zeit erfolgt, sondern innerhalb eines ziemlich weiten Zeitraumes. Die Ovulation kann jederzeit stattfinden, möglicherweise am häufigsten innerhalb eines Zeitraumes, der der Menstruation benachbart ist, d. h. kurz vor, während oder bald nach der Menstruation. Ovulation und Menstruation bzw. Brunst stehen also nicht in präziser zeitlicher Beziehung zueinander, wenn sie auch sehr häufig annähernd parallel verlaufen und „gewissermaßen aufeinander abgestimmt sind" (Bayer). Sie sind aber nicht unbedingt voneinander abhängig: Ovulation ohne Menstruation, Menstruation ohne Ovulation kommen zweifellos vor. Schwangerschaften ohne vorherige Menstruation sind nicht so selten beobachtet worden. Loviot berichtet über einen Fall, in dem eine Frau innerhalb eines Zeitraumes von 14 Jahren 4 mal schwanger war, ohne je menstruiert zu haben (s. auch Stöfer). Zuletzt hat Ogorek unter Heranziehung der Literatur über einen derartigen Fall berichtet. Bei Tier und Mensch wird im Verlaufe der Menstruation und Brunst sowohl ein sprungreifer Follikel als auch ein Corpus luteum nicht selten vermißt, und zwar bei Tieren häufiger als beim Menschen. Es drängt sich doch für viele Tiere (z. B. Haustiere) der Gedanke auf, daß der Follikel erst berstet und das Ei austritt, wenn innerhalb der Uterusschleimhaut alle Vorbereitungen zum Empfang des befruchteten Eies getroffen sind. Erst dann läßt das Weibchen die Begattung zu und jetzt schließt sich, falls Befruchtung eintritt, die Schwangerschaft an. Von dieser Aufeinanderfolge der Ereignisse gibt es unter normalen Verhältnissen wohl nur selten Ausnahmen, ob die Gelegenheit zur Befruchtung nur ein, zwei, oder mehrere Male im Jahre sich bietet. Der ganze Vorgang der Brunst ist auf den Eintritt einer Schwangerschaft gerichtet, der in der Regel auch zustande kommt. Dieser Zustand dürfte der ursprüngliche sein. Aus uns einstweilen unbekannten Gründen treten bei höherstehenden Tieren Modifikationen ein, die sowohl die Häufigkeit der Brunst als auch der sich anschließenden Schwangerschaft betreffen. Beide stehen gewissermaßen in einem gegensätzlichen Verhältnisse. Auf diese Weise werden die Beziehungen zwischen Brunst bzw. Menstruation und Schwangerschaft ganz andere, der Vorgang der Brunst erhält bei

den Primaten, die Menstruation bei dem Menschen durch ihr häufiges Auftreten und durch die Stärke der Blutung einen scheinbar selbständigen Charakter. Ebenso sind die Beziehungen der Ovulation zur Menstruation und beider Vorgänge zur Schwangerschaft etwas undeutlicher. Trotzdem ist aber die Gleichheit der Vorgänge Brunst und Menstruation und das Verhältnis von Ovulation und Schwangerschaft zu ihnen unverkennbar. Es sind prinzipielle Unterschiede nicht vorhanden, wohl aber Verschiebungen, die durch Klima, Lebensart, Kultur und ähnliche Faktoren bedingt sind.

IV. Physiologisch-chemische Untersuchungen zur Klärung des Vorganges der Menstruation. Die Ungerinnbarkeit des Menstruationsblutes. Das Verhalten des Körperblutes während der Menstruation.

Zahlreiche chemische Untersuchungen haben im Laufe der letzten Jahre den Zweck verfolgt, etwas mehr Klarheit und Verständnis in den Vorgang der Menstruation zu bringen. Die bekannte Eigenschaft des Menstruationsblutes, langsam oder gar nicht zu gerinnen, hatte von alters her das Volk und die Ärzte beschäftigt. Viele haben, wie Lavagna, einen Mangel an Fibrin angenommen, andere, wie Retzius, betonen die sauere Reaktion des Blutes, die auf die Beimengung von freier Phosphor- und Milchsäure zurückgeht. Brierre de Boismont sieht in der Beimengung des sauren Uterusschleimes die Ursache für die Nichtgerinnbarkeit. Mit Schröder haben viele eine Erklärung in dem Säuregehalt des Vaginalsekrets zu finden geglaubt, Krieger dagegen in der Beimengung des alkalischen Cervixsekrets. Ältere chemische Untersuchungen über den Gehalt an festen und flüssigen Bestandteilen (Brierre, Raciborski) bieten in dieser Beziehung kein besonderes Interesse. Sie sind seither mit neueren Methoden nicht kontrolliert worden, da die Aufmerksamkeit mehr auf die chemische Natur der vorhandenen Stoffe gelenkt wurde. Das Menstrualblut soll sich von dem arteriellen nur durch die Beimengung von Schleim unterscheiden, ferner sind in ihm Epithelien und Bindegewebszellen nachzuweisen (de Sinety, Wyder). Hierin kann aber die Ursache zur verzögerten Gerinnung nicht liegen. Birnbaum und Osten haben zuerst nachgewiesen, daß eine Fibrinogenlösung nach Zusatz von alkalischem Schleim schneller gerinnt. Dieselbe Tatsache habe auch ich mit anderer Methode festgestellt (Gänseplasma, siehe später die Gerinnungsversuche). Das alkalische Cervixsekret kann also die Ursache zur Nichtgerinnbarkeit des Menstrualblutes nicht sein. Ein Fortschritt schien die Arbeit von Bell und Hick zu sein. Bell und Hick glaubten, daß Beziehungen zwischen der Menstruation und dem Kalkgehalt des Körperblutes bestehen und zwar in der Weise, daß kurz vor der Menstruation ein Anstieg des Calciumgehaltes im Blute eintritt, gefolgt von einer jähen Abnahme gleichzeitig mit dem Beginn der Blutung und einem allmählichen Anstieg gegen Ende der Menstruation und nach derselben (vgl. die Abb. 1). Individuelle

Schwankungen sind allerdings vorhanden, vor dem definitiven Abfall mit Beginn der Blutung sieht man manchmal 2 oder 3 kleinere Depressionen. Das menstruelle Blut selbst enthält große Mengen von Calcium, das mit Schleim zugleich aus den Uterusdrüsen abgesondert wird. Die Blutung aus dem Uterus ist zum Teil durch die als Folge der Calciumarmut entstehende verzögerte Gerinnungsfähigkeit des Blutes bedingt, zum anderen Teil auf lokale Veränderungen der Capillaren in der Uterusschleimhaut zurückzuführen. Die innere Sekretion der Ovarien besteht unter anderem darin, das Blut und die Gewebe von Calciumsalzen zu befreien und möglicherweise ihre Abgabe auf dem Wege durch den Uterus zu stimulieren. Es bestehen zweifellos in Hinblick auf die menstruellen Vorgänge bestimmte Korrelationen zwischen Ovarium und Uterus, dabei nimmt aber das Ovarium keine dominierende Stellung ein.

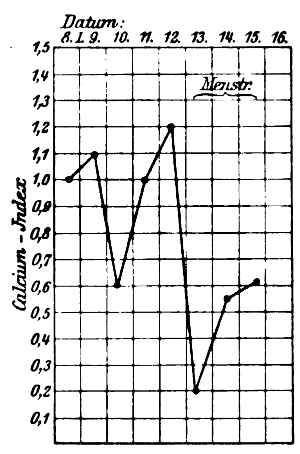


Abb. 1. Der Calciumgehalt des Blutes unter dem Einfluß der Menstruation. Aus Bell und Hick, l. c. S. 593.

Diese Ausführungen sind allerdings auf den ersten Blick verlockend, aber abgesehen davon, daß doch nicht geringe Schwankungen im Calciumgehalt des Blutes vorkommen, sind zur bestimmten Beweisführung fortlaufende Untersuchungen nötig; diese müßten ferner auch an Männern und nicht zuletzt bei Frauen vor der Menarche und nach Beginn der Menopause ausgeführt werden. So lange dieser Vergleich nicht möglich ist, können bestimmte Schlüsse aus den Befunden von Bell und Hick nicht gezogen werden. Cristea und Denk haben ähnliche Schwankungen im Kalkgehalt des Blutes gefunden, rechnen sie aber innerhalb der Fehlerquellen ein. Eine allgemeine Ursache für die Ungerinnbarkeit des Menstrualblutes lehnen sie ab, forschen deshalb nach einer lokalen. Sie konnten beobachten, daß nur das aus der Uterushöhle herausfließende Blut ungerinnbar ist, während bei einem Einstich in die portio uteri das austretende Blut normal gerinnt. Diese Angabe wird allerdings durch die bekannte Tatsache, daß kleine Verletzungen im Bereiche der portio (z. B. Muzeuxstiche) besonders während der Menstruation auffallend lange bluten können, zum mindesten in Zweifel stellt. Die Autoren haben nun gefunden, daß ein mit physiologischer Kochsalzlösung hergestelltes Extrakt der während und außerhalb der Menstruation gewonnenen Uterusschleimhaut die Gerinnung beschleunigt. Daraus schließen sie „fast mit Sicherheit, daß die Uterusschleimhaut während der Menstruation keinen Hemmungskörper für die Gerinnung produziert". Es muß also die Uterusschleimhaut eine zur Gerinnung notwendige Substanz zurückhalten oder zerstören. Cristea und Denk kommen, nachdem sie auch einen Mangel an Kalksalzen ausschließen konnten, zu der Annahme, daß nur noch ein Mangel an Fibrinferment oder dessen Vorstufe die Gerinnung

des Menstrualblutes verhindern kann. Die Uterusschleimhaut besitzt wahrscheinlich die Fähigkeit, diese Substanz zurückzuhalten, hat sie aber zum Teil eingebüßt in jenen Fällen, wo neben ungerinnbarem Blut auch Gerinnsel bei der Menstruation abgehen. Sturmdorf denkt an eine innerhalb der Schleimhaut selbst gebildete Substanz, die die Gerinnung des sonst normal gerinnungsfähigen Blutes hindert. Dieselbe Ansicht vertritt R. Gosse. Mc Ilroy glaubt, daß die Gerinnung des Blutes durch die von den Epithelien der Uterusmucosa abgesonderten Substanzen verhindert wird. Die chemische Untersuchung des aufgefangenen Menstrualblutes zeigte einen erhöhten Kalkgehalt.

Halban, Frankl und Aschner haben den Nachweis erbracht, daß in der Uterusmucosa Trypsin vorhanden ist: im prämenstruellen Stadium durchwegs in bedeutender Menge, im Intervall dagegen in überaus wechselndem Maße. „Die Bildung des proteolytischen Fermentes beginnt bald früher, bald später; seine Menge schwillt in einem Falle kurze Zeit nach Schluß der letzten Menstruation an, im anderen Falle ist sie auch im späten Intervall noch nicht sehr groß. Aber immer ist die Fermentmenge kurz vor der Menstruation sehr bedeutend. Im postmenstruellen Stadium scheint unter physiologischen Verhältnissen die Trypsinmenge eine überaus geringe zu sein, unter pathologischen Verhältnissen, und dahin gehört vor allem die glanduläre Hyperplasie, kann die Fermentquantität eine ziemlich erhebliche sein." In diesem Ferment sehen die Autoren die Ursache zur Quellung der Stromazellen in den oberflächlichen Stromaschichten, des Blutaustrittes durch Andauung der oberflächlichen Schleimhautcapillaren und endlich der Ungerinnbarkeit des Menstrualblutes. Der prämenstruellen Hyperämie kommt die Bedeutung einer starken Aktivierung des tryptischen Fermentes zu. Die Interpretierung dieses Befundes ist einstweilen kaum möglich. Tryptisches Ferment kommt in vielen anderen Organen vor (Leber, Niere, Lunge, Milz, Blut, Pankreas, Ovarien u. a.), dies nimmt jedoch seinem Nachweis in der Uterusschleimhaut nicht von vornherein jede Bedeutung, läßt sie immerhin fraglich erscheinen. In der Uterusschleimhaut und ebenso im Ovarium kommen übrigens noch zahlreiche Fermente vor (Lipase, Amylase, Diastase u. a. m. Vgl. Erp-Lefkovics, Loeb und Gutmann) und es ist nicht unmöglich, daß ihre Menge unter dem Einfluß der Menstruation schwankt. Eine ätiologische Bedeutung können diese Stoffe deshalb noch nicht beanspruchen.

Gräfenberg teilte auf dem XV. Gynäk. Kongreß in Halle mit, daß Schwankungen im Milchsäuregehalt des Scheidensekretes unter dem Einfluß der Menstruation zustande kommen und zwar besteht ein höherer Gehalt während des prämenstruellen Zeitraums.

Es ist schon seit längerer Zeit bekannt, daß in dem Menstrualblut Arsen in relativ großen Mengen vorhanden ist. Gauthier berechnet durchschnittlich 0,28 mg Arsen auf 1 kg Menstrualblut. Herthoghe fand ebenfalls Arsen im Menstrualblut und zeigte, daß im prämenstruellen Sekret manchmal mehr Arsen ausgeschieden wird als im menstruellen Blut, daß ferner das Sekret im postmenstruellen Zeit-

raum nicht arsenhaltig ist. Imchanitzky und Ries sehen in der Uterusschleimhaut ein spezifisch arsenspeicherndes Organ und weisen nach, daß der stärkste Arsengehalt während des Prämenstruum vorhanden ist. Während der Menses ist nur wenig und nach denselben kein Arsen da. Dasselbe Verhalten haben die Autoren auch beim Schwein gefunden. Sie bringen die bei der Menstruation sich abspielenden Vorgänge in Parallele mit dem bekannten Bild der Arseneinwirkung auf Schleimhäute: Epithelablösung, Verfettung, Transsudation, Erweiterung der Gefäße, Austritt von Blut. Sogar das Auftreten der Eklampsie wird auf eine starke Arsenvergiftung zurückgeführt. Der von den Autoren geführte Nachweis, daß Arsen in wechselnder Menge innerhalb der verschiedenen Menstruationsphasen in der Uterusschleimhaut vorkommt, ist zweifellos interessant, die Deutung aber schwierig und nicht ohne Willkür. Vorläufig ist nicht einzusehen, weshalb zwischen dem wechselnden Arsengehalt und dem Auftreten der Menstruation ein ursächlicher Zusammenhang angenommen werden muß.

Jedem Beobachter drängt sich der Gedanke auf, daß die Ungerinnbarkeit des Menstrualblutes durch bestimmte Stoffe hervorgerufen werden muß, die in wechselnder Menge oder in ungleichem Verhältnis in dem Uterus vorhanden sind. Ich habe nachgewiesen, daß ein Preßsaft oder Extrakt des Uterus imstande ist, die Blutgerinnung in vitro und bei Einverleibung entsprechender Mengen auch in vivo in sehr intensiver Weise zu hemmen. Diese Eigenschaft kommt besonders der Uterusschleimhaut zu. Am stärksten hemmt jedoch, unter normalen Verhältnissen, das Ovarium die Gerinnung. In Fällen von sehr starken Uterusblutungen besitzt aber der Uterus das stärkste Hemmungsvermögen. Schon vor der Pubertät kommt diese Eigenschaft den Preßsäften und Extrakten von Uterus und Ovarien zu, dagegen nicht mehr nach Eintritt der Menopause. Der Nachweis geschieht in einfacher Weise, indem eine steigende Zahl von Tropfen (Extrakt oder Preßsaft) einer Mischung von Gänseplasma und Serum zugesetzt wird, deren Gerinnungszeit in jedem einzelnen Versuch vorher bestimmt werden muß. Der Verlauf eines Versuches gestaltete sich folgendermaßen (Ausführlicheres bei Schickele, Biochem. Zeitschr. 38):

Fall 2.

Fr. Me., 36jährig. Menstruation regelmäßig, ursprünglich 4 bis 5 Tage, nicht stark, seit 5 Jahren etwas profuser, deshalb Ausschabung des Uterus, ohne Erfolg. Seither sind die Menstruationen regelmäßig, dauern aber etwas länger als früher (6 bis 8 Tage), ohne jedoch sehr reichlich zu sein. Bettruhe während der Menses nicht nötig.

I.	Gänseplasma		Pferdeblutserum	Uterus (Myometrium)	Gerinnung nach
1.	15 Tropfen	+	15 Tropfen		24 Min.
2.	15 „	+	15 „	+ 1 Tropfen	37 „
3.	15 „	+	15 „	+ 3 „	48 „
4.	15 „	+	15 „	+ 5 „	2 Std. 29 Min.
5.	15 „	+	15 „	+ 7 „	7 „ 8 „
6.	15 „	+	15 „	+ 10 „	15 „ 23 „

II.	Gänse-plasma		Pferdeblut-serum	Hyperplastische Uterusschleimhaut	Gerinnung nach
7.	15 Tropfen	+	15 Tropfen	+ 1 Tropfen	29 Min.
8.	15 „	+	15 „	+ 3 „	2 Std. 31 Min.
9.	15 „	+	15 „	+ 5 „	41 „ 45 „
III.				Ovarium	
10.	15 Tropfen	+	15 Tropfen	+ 1 Tropfen	33 Min.
11.	15 „	+	15 „	+ 3 „	4 Std. 10 Min.
12.	15 „	+	15 „	+ 5 „	nach 4 Tagen tritt

eine leichte Trübung auf; 26 Stunden später vollständige Gerinnung.

13.	15 Tropfen	+	15 Tropfen	+ 15 Tropfen	nach 4 Tagen tritt

eine leichte Trübung auf; im Laufe der nächsten 2mal 24 Stunden keine Gerinnung, dann zunehmende Trübung.

In derselben Weise konnte ich die gerinnungshemmende Wirkung des Menstruationsblutes nachweisen. Überläßt man das Menstruationsblut sich selbst, z. B. in einem sterilen Röhrchen, so kann es wochenlang in flüssigem Zustande bleiben. Setzt man wenige Tropfen zu einer Mischung Gänseplasma + Blutserum zu, so wird die Gerinnung auf lange Zeit hinaus gehemmt, wenn sie überhaupt zustande kommt. Dieselbe hemmende Wirkung besitzt auch das Corpus luteum, manchmal in auffallend starker Weise. Die Flüssigkeit des Graafschen Follikels ist dagegen nicht imstande, die Gerinnung zu hemmen. Es bestehen keine Unterschiede in dem Verhalten von menschlichen oder tierischen Organen. Diese Substanz, die gerinnungshemmend wirkt, habe ich seinerzeit als Antithrombin angesprochen. Für die Vorstellung, in welcher Weise ein derartiger Stoff in den Uterus gelangt, ist es wichtig, noch einmal zu betonen, daß er schon vor der Pubertät in den Ovarien, die nur Follikel nicht aber Corpora lutea besitzen, vorkommt, ebenso in dem Uterus, aber nach Aufhören der Ovariumfunktion (Menopause) in diesen Organen so gut wie vollständig fehlt. Bei der bekannten Abhängigkeit des Uterus vom Ovarium habe ich mir vorgestellt, daß dieses fragliche Antithrombin in dem Ovarium gebildet wird, und zwar aller Wahrscheinlichkeit nach in den wachsenden Follikeln selbst, vielleicht in den Zellen der Membrana granulosa oder der Theca foll. Ein Teil der inneren Sekretion der Ovarien bestände dann darin, daß die betreffende Substanz aus dem Ovarium in den Blutkreislauf gelangt und von hier in den Uterus abgegeben wird, in dessen Schleimhaut und Wand sie eine Zeitlang aufgestapelt wird, bis sie mit dem Menstrualblut nach außen abgeht. Es läge dann eine Relation zwischen zwei Organen vor, wie sie Starling z. B. für Pankreas und Darm angenommen hat. Hört die Funktion der Ovarien auf (Follikelreifung), dann wird auch keine Substanz mehr in den Uterus abgelagert. Auf eine derartige relative Spezifität legt auch Hallion inseiner übersichtlichen Zusammenfassung über die Hormone besonderen Wert.

Vor kurzem ist Dienst auf einem anderen Wege zu einer ähnlichen Auffassung gelangt. Er wies nach, daß in dem Menstruationsblut sowohl Fibrinogen als Fibrinferment vorhanden ist, Fibrinferment verhältnismäßig aber in viel zu geringer Menge. Dasselbe gilt in geringerem Maße auch von dem Körperblut der menstruierenden Frau. Dienst

nimmt nun an, daß ein Stoff in dem zirkulierenden und menstruellen Blut vorhanden ist, der die Gerinnungskraft des Fermentes herabsetzt und dessen Gehalt im Menstruationsblut weit größer sein muß als im zirkulierenden Blut. Dieser Stoff kann nur ein Antithrombin sein. Die Ursache für den quantitativ verschiedenen Gehalt an Antithrombin im zirkulierenden und menstruellen Blut ist in der Uterusschleimhaut zu suchen. Ein in besonderer Weise hergestelltes Extrakt dieser Schleimhaut ist imstande, die Gerinnungskraft des Serums gänzlich aufzuheben. Die Anwesenheit dieses Antithrombins in der Uterusschleimhaut erklärt die Ungerinnbarkeit des Menstruationsblutes. Dienst fand ferner, daß die hyperplastische Schleimhaut des Uterus bei Myomen besonders reich an Antithrombin ist und sieht darin eine Erklärung der bei Myomen häufigen Blutungen. Nach Dienst ist also das Antithrombin sowohl in dem Körperblut als in der Uterusschleimhaut vorhanden, in letzterer in besonderer Menge. Über die Herkunft dieses Stoffes äußert er sich nicht. Es besteht kein grundsätzlicher Unterschied zwischen dem Ergebnis von Diensts Untersuchungen und den meinigen; ich glaube jedoch mit dem Nachweis dieses Antithrombins im Ovarium einen Schritt weiter gegangen zu sein. Bei der bekannten Abhängigkeit des Uterus von dem Ovarium möchte ich meiner oben gegebenen Erklärung zuneigen, daß dieser Stoff in dem Ovarium gebildet, in das Blut kontinuierlich in kleinen Mengen abgegeben wird und sich dann im Uterus ansammelt. So wird es verständlich, daß in dem Körperblut geringere Mengen Antithrombin während der Menstruation vorhanden sind als in dem Menstruationsblut. Die Untersuchungen von Dienst fasse ich also als eine Bestätigung meiner eigenen auf und ergänze sie durch den Nachweis, daß der betreffende Stoff auch im Ovarium vorhanden ist*).

Gegen diese gerinnungshemmende Wirkung von Uterus und Ovarien und ihre Verwertung zur Deutung der Menstruation wird nun der Einwand erhoben, daß dieselbe Wirkung auch in anderen Organen gefunden wird. Ich habe selbst darüber Untersuchungen angestellt und insbesondere innersekretorische Drüsen, wie Schilddrüse, Hypophysis, Hoden, Nebenniere mit Uterus und Ovarien verglichen. Extrakte und Preßsäfte dieser Organe haben eine gerinnungshemmende Wirkung. Wir wissen ferner durch die Untersuchungen von Spiro u. a., daß auch Extrakte von Magen Pankreas, Darm, ferner Substanzen wie Wittepepton, Nukleinsäure die Gerinnung zu hemmen imstande sind. Mit dieser Frage haben sich u. a. auch Popielski und seine Schüler in zahlreichen Arbeiten beschäftigt und dabei die Beobachtungen von Spiro teils bestätigt, teils erweitert**). Popielski betont, daß sich in den Extrakten

*) Doyon will aus dem Testikel ein Antithrombin isoliert haben, ebenso aus der Darmwand. Ausführlichere Mitteilungen stehen noch aus.

**) Es ist hier nicht der Ort, auf die von Popielski gegen mich gerichtete Polemik einzugehen. Die Arbeiten von Popielski über die Wirkung der Organextrakte auf Blutgerinnung und Blutdruck waren mir bekannt und hatten in meiner ersten Arbeit ursprünglich auch Erwähnung gefunden. Durch ein leidiges Versehen bei der Abschrift des Manuskriptes blieb die diesbezügliche Stelle weg.

aller Organe Substanzen finden, die die Gerinnung des Blutes hemmen. Zu den Einwänden von Popielski, die vielfach eine ungenaue Wiedergabe meiner Versuche bringen, soll nur bemerkt sein, daß ich eine spezifische Wirkung der Ovarium- und Uterussubstanzen in der von ihm zitierten Arbeit nicht angenommen habe und auch heute nicht annehme, daß dies, wie wir später sehen werden, auch für die blutdrucksenkenden Substanzen gilt. Dies schmälert die Bedeutung derartiger Stoffe in den weiblichen Genitalorganen jedoch nicht von vornherein.

Es liegt nun die Frage sehr nahe, ob gerinnungshemmende Substanzen während der Menstruation nur im Menstruationsblut vorkommen oder auch in dem zirkulierenden Blut, mit anderen Worten: ob die Gerinnungsfähigkeit des Körperblutes unter dem Einflusse der menstruellen Vorgänge eine Veränderung erleidet. Ausführliche Untersuchungen hierüber stammen erst aus der letzten Zeit. Bode hat mit der älteren Methode von Bürker in 14 Fällen den Einfluß der Menstruation auf die Blutgerinnung zu bestimmen versucht. Die Werte schwanken aber in so großen Abständen (6—32 $^{1}/_{2}$ Min.), daß Bode selbst zu einem klaren Resultat nicht kam. Erhebliche Schwankung stellten auch Schittenhelm und Lutter fest, glaubten aber doch, daß „bei dem physiologischen Zustand der Menses scheinbar gewisse Hemmungen vorliegen können". Birnbaum und Osten folgern aus ihren mit der Methode von Morawitz ausgeführten Untersuchungen, daß durchschnittlich während der Menstruation die Gerinnung des Körperblutes verzögert war und zwar insbesondere bei stärkeren Blutungen. Aber auch hier sind große Wertdifferenzen vorhanden. Die Autoren sind geneigt, die verzögerte Gerinnung des Menstrualblutes auf einen allgemeinen Fermentmangel des zirkulierenden Blutes zurückzuführen. Auf Grund nur weniger Fälle bestreitet M. Schwab den Einfluß der Menstruation auf die Blutgerinnung. Die größere Genauigkeit der Werte äußert sich aber in dieser Arbeit schon in ihren geringeren Schwankungen. Dasselbe gilt von den ziemlich ausgedehnten Untersuchungen von Hartmann, der mit der neuen Bürkerschen Methode arbeitete. Er fand eine Gerinnungszeit von durchschnittlich 4 $^{1}/_{2}$—4 $^{3}/_{4}$ Min., konnte aber eine Beeinflussung durch die Menses nicht feststellen. In ihrer schon erwähnten Arbeit haben Cristea und Denk nachgewiesen, daß der Kalkgehalt des Blutes während der Menstruation nicht erhöht ist, ebensowenig ist eine mit der Wrightschen Methode nachweisbare Verzögerung der Gerinnungszeit während der Menstruation festzustellen. In den 26 untersuchten Fällen bewegten sich die gefundenen Zahlen zwischen 2 Min. 20 und 2 Min. 45 Sek. Haslinger hat mit der Methode von W. Schultz unter 28 menstruierenden Frauen 19 mal eine Verzögerung gegen die Norm um 2 bzw. 2,2 Min. festgestellt. Bei 7 dieser Frauen wurde festgestellt, daß in der intermenstruellen Zeit das Blut eine normale Gerinnungszeit besaß. Es können eigentlich nur diese 7 Fälle verwertet werden, da von den übrigen die Gerinnungszeit außerhalb der Zeit der Menstruation nicht bekannt war. Haslinger ist geneigt, anzunehmen, daß bei der Frau während der Menstruation unter dem direkten Einfluß des hypothetischen

inneren Sekretes des Ovariums die zur Blutgerinnung erforderlichen Substanzen weniger reichlich in die Blutbahn abgegeben werden als in der intermenstruellen Zeit. Diese Unterschiede wären möglicherweise als sekundäre Erscheinungen aufzufassen, etwa infolge einer Abnahme der Energie der Funktionen des weiblichen Organismus während der Menstruation. Wenn der Körper schwere Arbeit leistet, wird eine Beschleunigung der Blutgerinnung gefunden, wie Haslinger experimentell nachweisen konnte. Im Gegensatz dazu wird eine Herabsetzung der Gerinnungszeit zu erwarten sein, „wenn der Körper keine Arbeit leistet und seine Funktionen herabgesetzt sind“. Auf Grund der Untersuchuugen von Haslinger ist W. Schultz geneigt, Schwankungen in der Thrombokinaseabgabe während der Menstruation anzunehmen. Eine besondere Bedeutung besitzt die Arbeit von Hoefnagels. Dieser Autor hat wohl die zahlreichsten Untersuchungen in den verschiedensten Zeiten vor, während und nach der Menstruation ausgeführt. Er arbeitete mit einer modifizierten Wrightschen Methode, die recht gleichmäßige Resultate lieferte. Eine gesetzmäßige Beeinflussung der Gerinnungszeit des Blutes während der Menstruation konnte er nicht feststellen. Die Unterschiede während und außerhalb der Menstruation sind sehr gering; am meisten fällt auf, daß Schwankungen, wenn auch geringen Grades, nicht nur während, sondern auch außerhalb der Menstruation vorkommen. Für die Zeit der Menstruation selbst fand er bald eine Verzögerung, bald eine Beschleunigung, und zwar sowohl am ersten, als auch im Verlauf der folgenden Tage (vgl. Abb. 2 bis 4); Nèl hat einige Fälle während und außerhalb der Menstruation untersucht und keine Abweichungen von der Norm gefunden. Ich habe im Anschluß an meine physiologischen Experimente auch die Gerinnungszeit des Blutes untersucht (alte Bürkersche Methode), konnte jedoch Unterschiede während der Menstruation nicht finden. Diese Untersuchungen hat Hr. Dr. Keller fortgesetzt, der mit der neuen Bürkerschen Methode unter Beachtung aller Vorsichtsmaßregeln (gleichmäßige Temperatur, dieselbe Tageszeit) gearbeitet und übereinstimmende Resultate erhalten hat. Bei 22 gesunden Personen fand Keller folgende Durchschnittszahlen: die Gerinnung des Blutes betrug vor der Menstruation 4,53 Min. während 4,63 und nach der Menstruation 4,54 Min. Bei 42 Patientinnen der gynäkologischen Station waren die entsprechenden Durchschnittszahlen vor der Menstruation 4,69, während 4,72 und nach der Menstruation 4,73 Min. Nur in 3 Fällen war die Gerinnungszeit während der Menstruation um $^1/_2$ bis 1 Min. verlängert und nur einmal verkürzt. Eine Beziehung zu der Stärke der menstruellen Blutungen ließ sich dabei nicht feststellen. Nach seinen Untersuchungen schließt R. Keller mit Recht, daß die Blutgerinnungszeit durch die menstruellen Vorgänge in keiner Weise beeinflußt wird. Es sind endlich noch 15 Fälle zu erwähnen, in denen Ebeler die Blutgerinnung in Beziehung zur Menstruation untersucht hat. Wenn auch bei den meisten eine geringe Verzögerung von durchschnittlich 21 Sek. gegen die Norm gefunden wurde, so blieb doch dieser Befund bei anderen Frauen aus. Auffallend

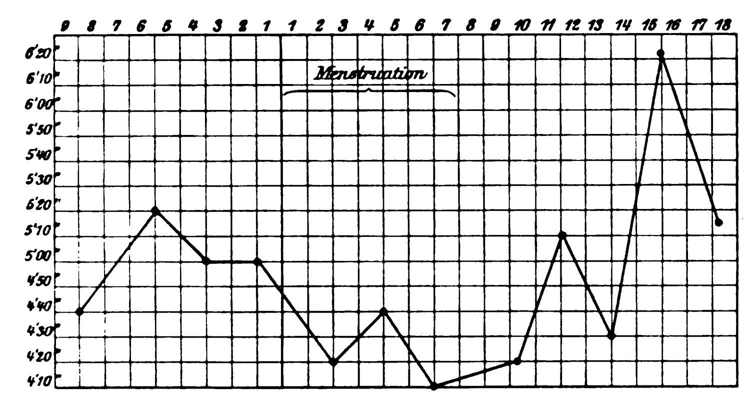


Abb. 2. Die Gerinnungszeit des Blutes vor, während und nach der Menstruation. (Fall I.)

Aus Hoefnagels, Blutgerinnung während der Menstruation.

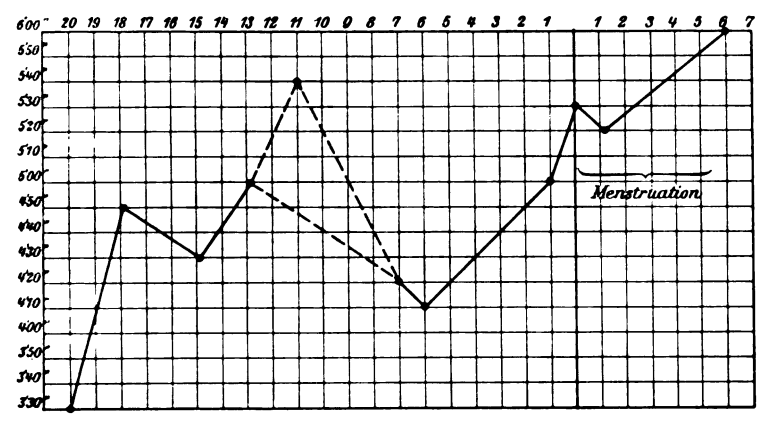


Abb. 3. Die Gerinnungszeit des Blutes vor, während und nach der Menstruation. (Fall V.)

Aus Hoefnagels.

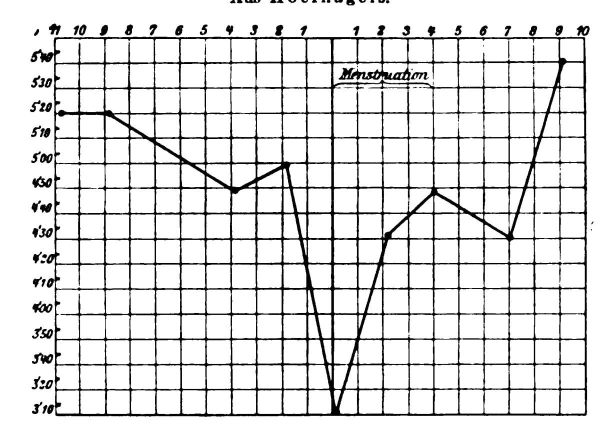


Abb. 4. Die Gerinnungszeit des Blutes vor, während und nach der Menstruation. (Fall X.)

Aus Hoefnagels.

ist aber bei diesen Untersuchungen, daß die Schwankungen in ziemlich großen Grenzen, zwischen 3 und 6 Min., sich bewegen. Amersbach hat mit der Wrightschen Methode in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle während der Menstruation eine Beschleunigung der Gerinnungszeit gefunden, die der Stärke der Blutung parallel geht.

Es dürfte nach diesen Arbeiten leicht sein, einen Überblick über das Verhalten der Gerinnungszeit des Blutes unter dem Einfluss der Menstruation zu gewinnen. Wenn wir nur diejenigen Arbeiten in Betracht ziehen, die über Untersuchungen vor, während und nach der Menstruation berichten, so kommen in erster Linie die Mitteilungen von Hoefnagels und R. Keller zur Berücksichtigung. Sie haben mit verschiedenen Methoden dasselbe Resultat erhalten, daß nämlich die Blutgerinnungszeit unter dem Einfluß der Menstruation keine wesentliche Veränderung erleidet. Während Keller nur geringe Schwankungen von $^1/_4$ und $^1/_2$ Min. fand, die noch innerhalb der Fehlergrenzen fallen, beobachtete Hoefnagels größere Unterschiede, die aber ebenso außerhalb der Menstruation, und zwar sowohl vor als nach derselben gefunden wurden. Diese Arbeiten umfassen die überwiegende Mehrzahl der untersuchten Fälle (Keller 64, Hoefnagels 417 Fälle); dazu kommen noch 7 Fälle von Nèl, die in demselben Sinne sprechen, 7 von Haslinger, in denen eine Verzögerung der Gerinnungszeit vorhanden war und 15 Fälle von Ebeler, in denen E. meistens eine geringe Verzögerung nachwies. Wir dürfen also auf Grund von fast 500 Untersuchungen entschieden behaupten, daß in der überwiegenden Mehrzahl der Beobachtungen eine gesetzmäßige Beeinflussung der Gerinnungszeit des Körperblutes während der Menstruation nicht nachgewiesen werden konnte.

Über die Menge des Menstrualblutes existieren nur wenige zuverlässige Angaben. Krieger hat die Mitteilungen aus der Literatur gesammelt und gibt 90 bis 240 g als Grenzwerte für die Frau der gemäßigten Zone an, 360—600 (!) für die Bewohnerinnen der heißen Zonen. Die Zahlen sind zweifellos sehr hoch und wohl zu hoch gegriffen. Hensen führt 100 bis 200 g an, Prussak 50 g bei Jungfrauen und 100 bis 150 g bei Mehrgebärenden. Nach ihm besteht kein Verhältnis zwischen der Menge des Blutverlustes und der Zahl der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins. Da die Menge des abgehenden Blutes zu gering ist, um die Abnahme der beiden Werte zu erklären, kommt für ihn nur ein erhöhter Zerfall der roten Blutkörperchen in Betracht. Die zuverlässigsten Berechnungen sind wohl die von Hoppe-Seyler, die mit einer kolorimetrischen Methode erhalten wurden. Er gibt 26 bis 52 g, als Durchschnitt 37 g für die normale Menstruation an. E. Eichmann, die mit derselben Methode gearbeitet hat, fand 2,61 bis 61,25 g, also 27,35 g im Durchschnitt. Aus diesen Zahlen kann man entnehmen, daß der Blutverlust an sich ein geringer ist, nicht geeignet, den Organismus zu schädigen. Wir wissen, daß die Menge des abgehenden Blutes unter dem Einfluß der Konstitution, des Klimas, genitaler oder allgemeiner Krankheiten, von Erregungszuständen und von

der Beschäftigung in zuweilen recht großen Grenzen variiert. Es wäre jedoch nicht richtig, eine bestimmte Zahl als Grenze des Normalen aufzustellen. Wir sehen gesunde Personen scheinbar große Mengen verlieren, ohne daß sie irgendwelche Folgen davontragen. Zur Beurteilung der Menge des Blutverlustes ist deshalb die Beobachtung des Allgemeinzustandes nötig, manchmal auch des Hämoglobingehaltes. Mengen von durchschnittlich 180 g habe ich bei einer gesunden Patientin lange Zeit hindurch feststellen lassen, ohne daß sie unter diesem Verlust irgendwie gelitten hätte. Bei ein und derselben Person können die Mengenverhältnisse wesentlich schwanken, sei es unter den angegebenen Einflüssen oder im Laufe der Jahre, durch allgemeine oder funktionelle Ursachen bedingt.

V. Das Verhalten der roten und weißen Blutkörperchen unter dem Einfluß der Menstruation.

Die Mehrzahl der älteren Autoren nimmt an, daß durch den menstruellen Blutverlust eine wesentliche Verminderung der roten Blutkörperchen nicht eintritt, manche glauben sogar an eine Vermehrung derselben (Hayem). Sfameni fand in 3 Fällen eine Verminderung während der Periode, proportional der Größe des Blutverlustes, in 3 anderen Fällen eine Zunahme. Der Hämoglobingehalt wird im allgemeinen nicht oder kaum verändert gefunden. Hayem redet von einer Verminderung, Scherpf und Reinl erhielten nach der Periode höhere Werte als zuvor, Sfameni sah eine Verminderung während, Poggi und Merletti vor und während der Periode. Blumental sah trotz starker Blutung eine Erhöhung des Hämoglobins. Carnot und Deflandre haben eine sehr starke Verminderung von Erythrocyten während der menstruellen Blutungen beobachtet, die eine Million und mehr betrug. Die Restitution soll ziemlich rasch im Laufe einer Woche erfolgen. Diese Angaben wurden durch Krutschenkoff bestätigt, die eine plötzliche Abnahme der roten Blutkörperchen, im Durchschnitt um 1 Million, mit Beginn der Menstruation feststellt. Das Maximum der Abnahme roter Blutkörperchen findet sich nach K. fast immer innerhalb der beiden ersten Tage und steht in keiner Beziehung zu der Menge des Blutverlustes. Selten fällt die Zahl der roten Blutkörperchen einige Tage vor Beginn der Menstruation ab. Bei Ausbleiben der Periode trat, zur Zeit wo sie erwartet wurde, ein entsprechendes Sinken der roten Blutkörperchen ein. Die Regeneration findet in der Mehrzahl der Fälle langsam statt und zwar in der Weise, daß das Maximum etwa am 20. Tage nach dem Ende der Menstruation wieder erreicht wird. So ergeben die von K. angestellten Untersuchungen eine ziemlich gleichmäßige, von nur wenigen (zu wenigen!) Ausnahmen begleitete Kurve, wobei die auffallende Niedrigkeit mancher absoluten Zahlen bemerkt werden muß (Werte von unter 3 Millionen roter Blutkörperchen im Kubikmillimeter sind keine Seltenheit!). Genaue Untersuchungen stammen von Anna Pölzl, von denen die meisten 2 bis 3 Monate

fortgesetzt wurden. Gleichzeitig wurden auch Hämoglobinbestimmungen ausgeführt. Das häufigste Verhalten der Erythrocyten ist in den beiden Abb. 5 und 6 dargestellt: ein starker Anstieg in den letzten Tagen vor Eintritt der Menstruation um 1 bis $1^1/_2$ Millionen, gefolgt von einem raschen Abfall innerhalb der nächsten 2 bis 4 Tage. „Die Zahl bleibt ziemlich unverändert oder sehr häufig findet

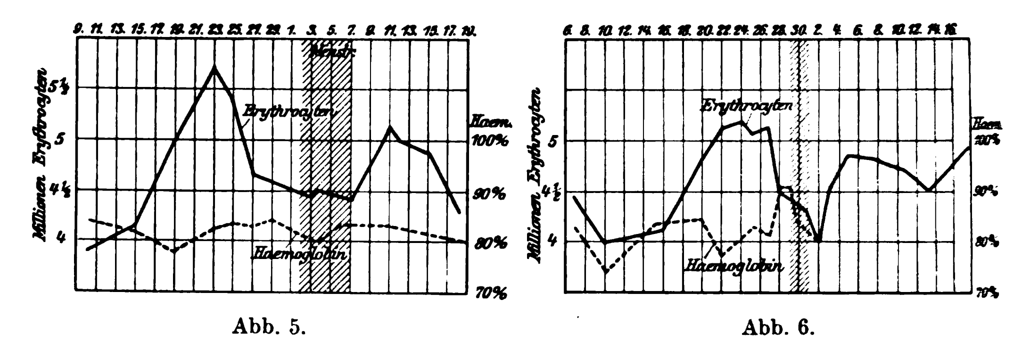


Abb. 5. Abb. 6.

Abb. 5 und 6. Das Verhalten der Erythrocyten und des Hämoglobins unter dem Einfluß der Menstruation.
Aus A. Pölzl, l. c.

schon während der Blutung eine neuerliche Vermehrung der Erythrocyten statt. Manchmal stellt sich dieser zweite Anstieg, der sich in allen Fällen findet, aber gewöhnlich nicht die Höhe des ersten erreicht, erst nach der Menstruation ein.“ Die von Pölzl angegebenen

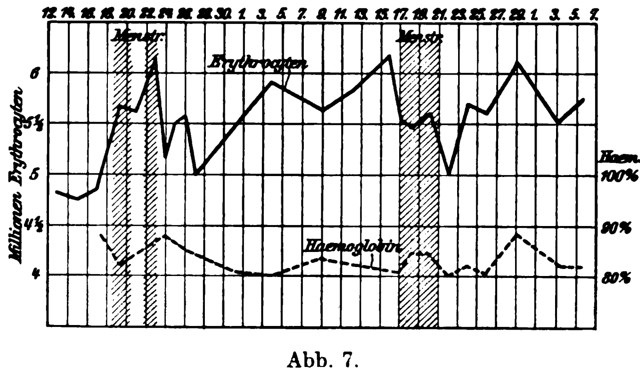


Abb. 7.
Aus A. Pölzl.

Kurven würden also nicht der Mehrzahl der Fälle entsprechen, da der Wiederanstieg „sehr häufig“ schon während der Blutung stattfindet. Ebenso zeigen 3 andere Fälle ein abweichendes Verhalten, wobei der prämenstruelle Anstieg fehlt oder nur gering ist oder endlich auffallend lange vor Beginn der Menstruation auftritt (9 Tage). Eine weitere Kurve zeigt während zweier Menstruationen bei derselben Person ein vollständig verschiedenes Verhalten (vgl. Abb. 7): das erste Mal einen Anstieg mit Beginn der Blutung, während der zweiten Menstruation

dagegen einen Abfall der Erythrocytenzahl, die während der Menstruation um ein geringes schwankt, um gegen Ende derselben weiter abzufallen. Auch Pölzl bringt die Abnahme der Erythrocyten nicht mit der Stärke der Blutung in Zusammenhang, weist vielmehr darauf hin, daß dieser Abfall schon vor Eintritt der Blutung bestehen kann. Selbst wenn die Blutung sehr gering ist, kann der Zahlenunterschied doch deutlich sein. Der Hämoglobingehalt zeigt nur geringe Schwankungen, die mit der Zahl der roten Blutkörperchen nicht parallel verlaufen.

Bei dieser Lage der Dinge hielt ich es für notwendig, neue Untersuchungen über das Verhalten der roten und weißen Blutkörperchen auszuführen und habe damit Frll. Dr. Dirks, Gumprich und

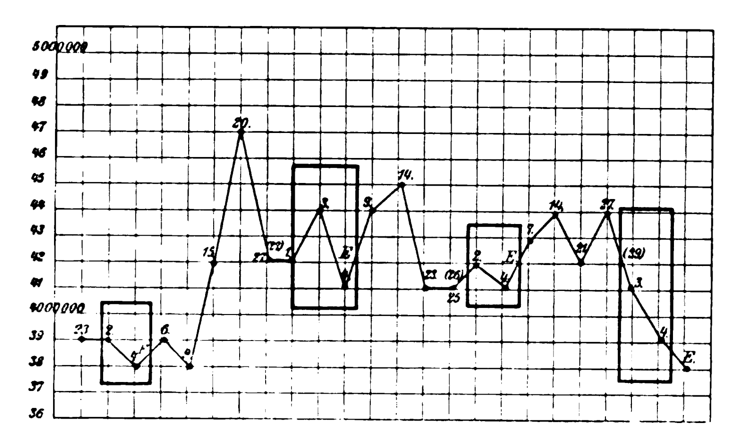


Abb. 8. Das Verhalten der Erythrocyten unter dem Einfluß der Menstruation. (E = Ende der Menstruation. Die eingeklammerte Zahl (z. B. 27, 26, 29) gibt den letzten Tag vor Beginn der Menstruation an, entspricht also dem zeitlichen Abstand der einzelnen Menstruationen. Die andern Zahlen entsprechen dem Tage, an dem die Blutentnahme stattgefunden hat, von dem Beginn der Menstruation an gerechnet. Die Dauer der Menstruation ist durch ein Rechteck umgrenzt.)

Dawidowitch beauftragt. Die Untersuchungen von Frl. Gumprich wurden bei gesunden Personen im Verlauf mehrerer aufeinanderfolgender Menstruationen vorgenommen*). Aus ihnen geht hervor, daß, wenn man die ganze Dauer der Untersuchungen, die manchmal 5 bis 6 Monate betrug, übersieht, die Schwankungen nicht sehr stark sind; die Unterschiede sind vor, während und nach der Menstruation relativ gering, und betragen meistens nur einige Hunderttausende; Unterschiede von 1 Million oder darüber sind sehr selten. Das Verhalten während der einzelnen Menstruation bei derselben Person ist ziemlich verschieden, einmal besteht ein geringer Anstieg, ein anderes Mal ein leichter Abfall. Bei einer Frau kommt z. B. zweimal hintereinander ein Abfall

*) Die ausführliche Mitteilung des hier nur kurz wiedergegebenen Materials wird demnächst in den Dissertationen von Frl. Gumprich und Frl. Dawidowitch erscheinen. Die hier wiedergegebenen Kurven sind nach den Zählungen der genannten Autoren angelegt worden.

und dann wieder ein Anstieg vor. Große Schwankungen bei einer Menstruation sind gefolgt von geringeren bei einer anderen Menstruation. Es läßt sich also von einer Gesetzmäßigkeit nichts nachweisen. Vgl. Abb. 8 und 9. Die Hämoglobinuntersuchungen wurden eine Zeitlang durchgeführt, im späteren Verlauf der Untersuchungen aber aufgegeben, da nur geringe Verschiedenheiten gefunden wurden, die mit dem Blutverlust selbst in keiner Beziehung standen.

Ein besonderes Interesse verdienen die weißen Blutkörperchen und ihre prozentuale Zusammensetzung. Seit Moleschott, Reinl, Reinert, Hayem wird während der Menstruation eine Leukocytose angenommen. Sfameni gibt eine geringe Abnahme während der Blutung und eine Vermehrung der Leukocyten in den

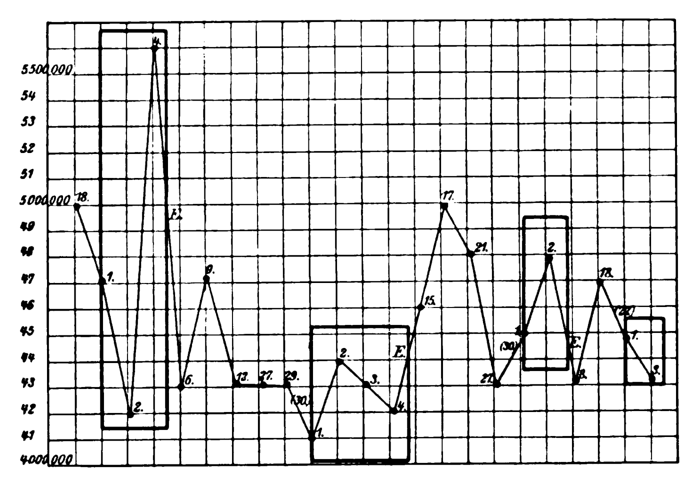


Abb. 9. Das Verhalten der Erythrocyten unter dem Einfluß der Menstruation. (Bezeichnung wie in Abb. 8.)

folgenden Tagen an. Kyer-Petersen und Birnbaum beobachteten einen Anstieg der Leukocyten vor und während der Menstruation. Nach Ablauf derselben wurden wieder normale Zahlen gefunden. Das Mischungsverhältnis der weißen Blutkörperchen zeigt nach Birnbaum keine Veränderung während der Menstruation, wogegen Carstanyen starke Schwankungen angibt. Blumental fand in allen Fällen die Leukocytenzahl am Ende der Menstruation niedrig, bei vor und während der Menstruation Untersuchten vermindert und zwar beruht dies lediglich auf der geringeren Zahl der Polynucleären. Die Lymphocyten zeigen Tendenz anzusteigen, unabhängig von der Gesamtzahl der Leukocyten. Horvath fand bei der Menstruation neben einer geringen Leukocytose eine leichte Verschiebung des Arnethschen Blutbildes nach links.

Zur Klärung dieser Frage haben Fräulein Dr. Dirks, Gumprich, Davidowitsch fortlaufende Untersuchungen zum Teil an denselben Frauen während mehrerer Menstruationen ausgeführt. Nach

Dirks hat das „Blutbild die Tendenz, sich während der Menstruation zugunsten der Lymphocyten zu verschieben“. Die Leukocytenzahlen liegen oft an der oberen Grenze des Normalen. Immerhin gibt es nicht wenige Ausnahmen, in denen entweder keine Veränderung vorhanden ist oder sogar eine kleine Abnahme nachweisbar wird. Die von Fräulein Gumprich angelegten Kurven zeigen ein durchaus individuelles und unter sich verschiedenes Verhalten. In einem Falle findet ein regelmäßiger prämenstrueller Anstieg der Leukocytenzahl statt, der am ersten Tage der Menstruation sein Maximum erreicht, gefolgt

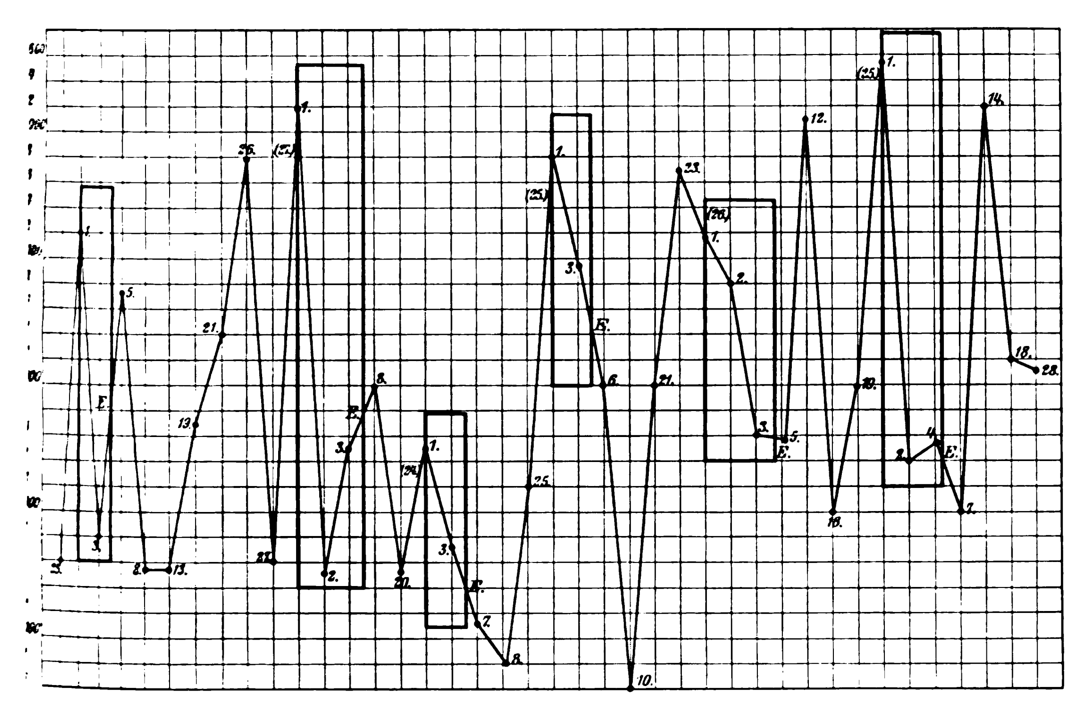


Abb. 10. Das Verhalten der Leukocyten unter dem Einfluß der Menstruation. (Fall G.) (Bezeichnung wie in Abb. 8.)

von einem Abfall im weiteren Verlauf der Menstruation. Der prämenstruelle Anstieg kann sich zuweilen während der Menstruation noch fortsetzen. In einem weiteren Falle ist das Maximum der Erhöhung bald am ersten, bald an einem anderen Tage; eine andere Kurve zeichnet sich durch ihre sehr großen Zahlen aus, wobei die höheren Zahlenwerte meist am ersten Tage der Menstruation erreicht wurden, während derselben trat aber ein starker Abfall ein (Fall G, Abb. 10). Bei einer anderen Person findet ein Abfall während zweier Menstruationen statt (einmal um rund 3000), die beiden nächsten Menstruationen weisen dagegen geringe Schwankungen um einige Hunderte auf. Wie verschieden die Leukocytenkurve sein kann, geht am besten aus Abb. 11 hervor.

Wenn wir diese Untersuchungen überblicken, sehen wir überall

große Schwankungen, sowohl bei den verschiedenen Individuen, als auch innerhalb der verschiedenen Menstruationen derselben Individuen. Im allgemeinen kann man sagen, daß die Leukocytenzahl unter dem Einfluß der Menstruation nicht selten leicht erhöht ist, daß eine Regel aber nicht einmal bei ein und derselben Person existiert. Bei den gynäkologisch Kranken, die Fräulein Davidowitsch untersucht hat, liegen die Verhältnisse etwas anders, da infolge der Erkrankung von vornherein höhere Gesamtleukocytenzahlen vorhanden sein können.

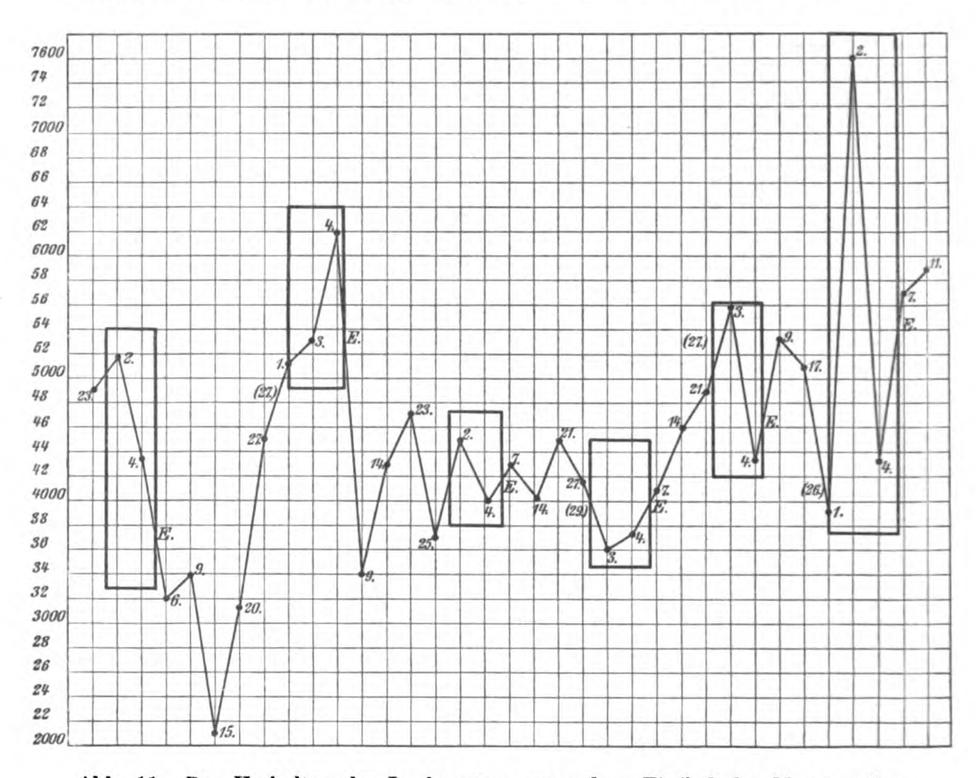


Abb. 11. Das Verhalten der Leukocyten unter dem Einfluß der Menstruation.

Diese brauchen aber unter dem Einfluß der eintretenden Menstruation nicht zu steigen. Interessant ist z. B. die Kurve der Patient Ballh. (beiderseitige Adnexentzündung) (Abb. 12). Die dem Eintritt der Menstruation zu sich senkende Kurve ist wohl auf Rechnung des abheilenden entzündlichen Prozesses im Bereiche der Adnexe zurückzuführen. Der Eintritt der Menstruation übt keinen Einfluß auf die abfallenden Leukocytenwerte aus.

Eine Erhöhung der Lymphocyten während der Menstruation hat zum erstenmal wohl Blumental nachgewiesen. Birnbaum und Carstanyen konnten eine Veränderung nicht nachweisen. M. Dirks fand in etwas über der Hälfte ihrer Fälle während der Menstruation oder schon im Praemenstruum eine geringe relative Erhöhung der Lympho-

cyten. In anderen Fällen war kein wesentlicher Unterschied. Bemerkenswert ist das verschiedene Verhalten der Lymphocytenwerte bei derselben Person innerhalb verschiedener Menstruationen. Diese Angabe wird durch die neuesten Untersuchungen von Fräulein Gumprich gestützt und erweitert. Erhöhte Lymphocytenwerte finden sich in vielen Fällen während der Menstruation (35 bis 45 Proz.), 50 Proz. wurden

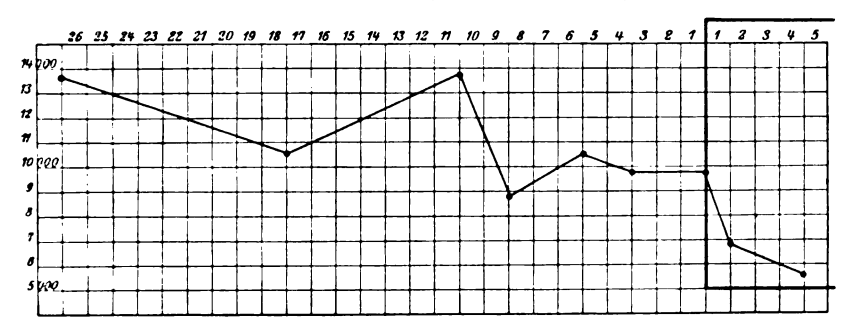


Abb. 12. Linksseitiger subakut. Adnextumor.
Die im Laufe der Abheilung sinkende Leukocytenkurve wird durch den Eintritt der Menstruation nicht beeinflußt.

selten überschritten. Trotzdem bestehen aber die größten Verschiedenheiten; bald ist die höhere Zahl am Anfang, bald gegen Ende der Menstruation. Bei derselben Frau kann im Laufe mehrerer Menstruationen bald ein gleichmäßiger Anstieg, bald ein Abfall oder auch

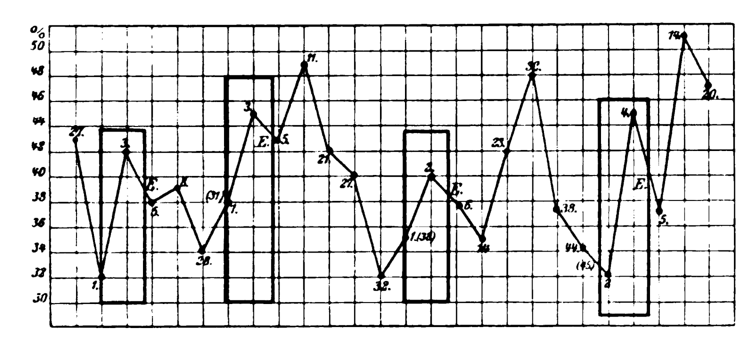


Abb. 13. Das Verhalten der Lymphocyten unter dem Einfluß der Menstruation. (Fall S.)

ein Wechsel der Werte nachweisbar sein. Immerhin dürfte ein mäßiger Anstieg der relativen Lymphocytenzahl während der Periode um durchschnittlich 10 bis 15 Proz. ziemlich häufig sein. Nicht selten finden sich die höchsten Lymphocytenwerte außerhalb der Menstruation, aber nicht notwendigerweise im prämenstruellen Zeitraum. Manchmal ist gegen Ende des Praemenstruum nach vorherigem Anstieg ein Abfall zu verfolgen, dann meist von einem Anstieg während der Menstruation gefolgt. Zuweilen findet sich bei derselben Person die höhere Lymphocytenzahl in der Zeit zwischen den Perioden und es findet dann

ein Abfall nach dem Beginn der Menstruation statt. Wie verschieden die Verhältnisse hier liegen, zeigt ein Blick auf die beigegebenen Abb. 13 und 14. Eine gesetzmäßige Beeinflussung der Lymphocytenwerte durch die Menstruation kann nicht nachgewiesen werden. Eine geringe Lymphocytose ist jedoch in vielen Fällen

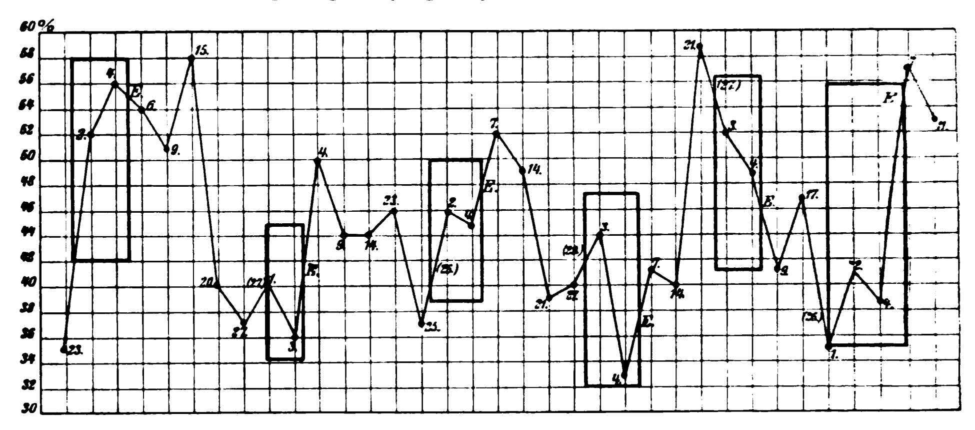


Abb. 14. Die Lymphocyten unter dem Einfluß der Menstruation. (Fall D.)

vorhanden. Häufiger, als bisher angenommen, tritt aber während der Menstruation eine mäßige Abnahme der Werte gegenüber dem Praemenstruum ein.

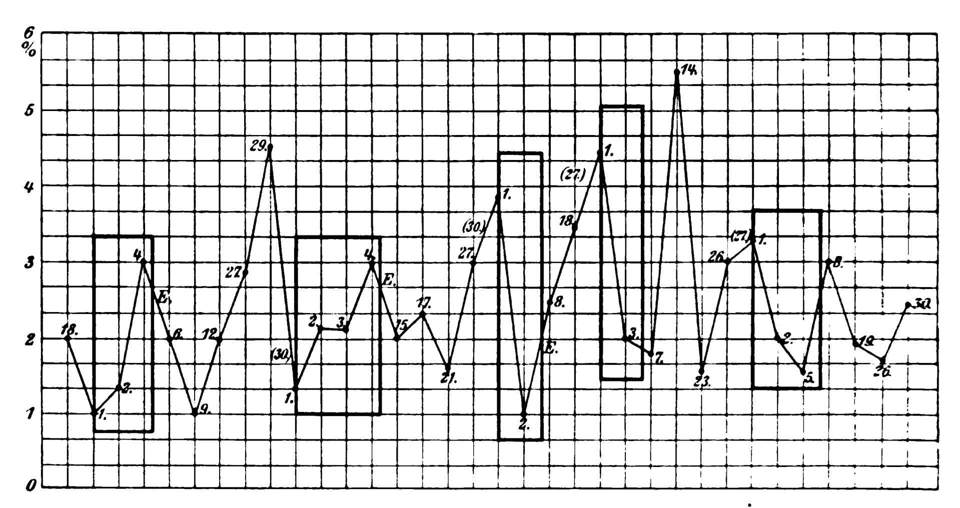


Abb. 15. Die Eosinophilen unter dem Einfluß der Menstruation. (Fall H.)

Neußer und ebenso Blumental geben eine Vermehrung der Eosinophilen während der Menstruation an, letzterer regelmäßig gegen Ende der Blutung. M. Dirks findet die Eosinophilenwerte etwa in $^2/_3$ der Fälle höher während der Menstruation, und zwar scheint die Erhöhung zu der Stärke der Blutung in einer gewissen Parallele zu stehen.

In seltenen Fällen werden bei längerdauernden oder stärkeren Menses Werte von 7 bis 9 Proz. erreicht. Bei Menorrhagien konnten während der Blutungen die Werte von 13,9 und 16 Proz. gefunden werden. Immerhin sind dies Seltenheiten. Die durch Fräulein Gumprich ermittelten Zahlen bewegen sich bei derselben Person, bis auf einen Fall, innerhalb normaler Grenzen, oder überschreiten diese nur um weniges. Bemerkenswert ist auch hier, daß eine Regelmäßigkeit im allgemeinen nicht festgestellt werden kann. Häufig ist vom ersten Tage ab oder kurz vorher ein verschieden deutlicher Anstieg, der manchmal auf einen vorherigen Absturz gegen Ende des Praemenstruum folgt. Es kann aber auch

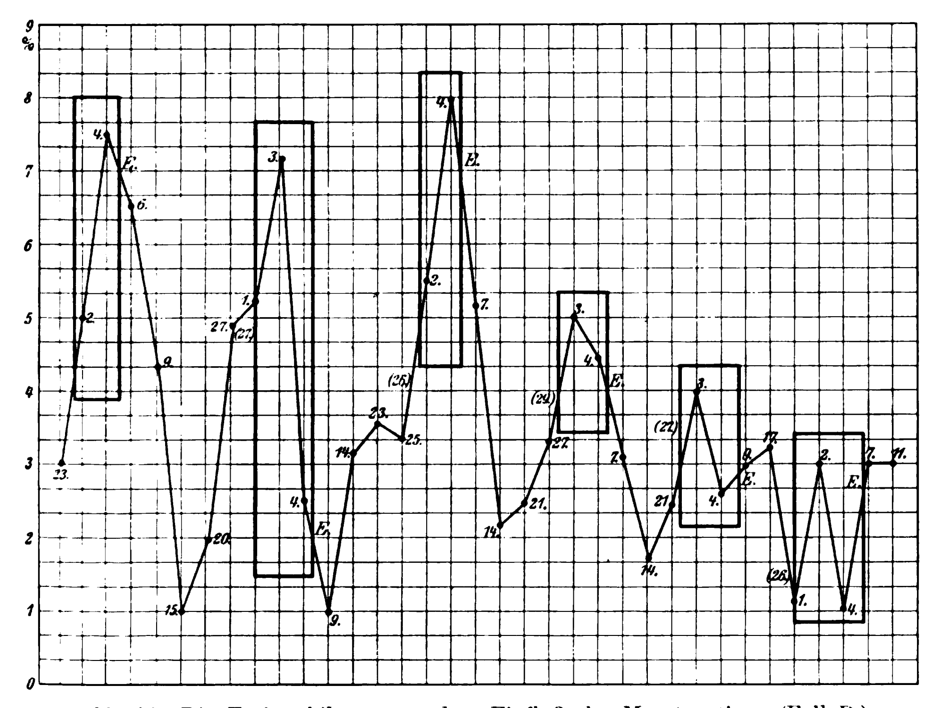


Abb. 16. Die Eosinophilen unter dem Einfluß der Menstruation. (Fall D.)

das Umgekehrte der Fall sein, und zwar bei derselben Person innerhalb verschiedener Menstruationen (Kurve H, Abb. 15). Dabei sind vielfach die höchsten Werte nicht innerhalb der Menstruation selbst zu finden. Interessant ist die Kurve D (Abb. 16): hier ist unter 6 Menstruationen 5 mal ein Anstieg auf 5 bis 8 Proz. vorhanden, der im Praemenstruum anfängt und gegen Ende der Blutung das Maximum erreicht. Kurz vor dem Ende der Blutung tritt dann ein plötzlicher Abfall der Eosinophilenwerte auf, der im Intermenstruum mit 1 und 2 Proz. sein Maximum erreicht, um dann wieder in einen Anstieg überzugehen. So gleichmäßig diese Kurve wenn auch unter verschiedener Intensität verläuft, so vollständig ungleichmäßig sind dafür andere Kurven. Es handelt sich hier im Gegensatz zu manchen der Fälle von

Dirks nur um ganz gesunde Personen. Werte, die das Normale wesentlich übersteigen, sind hier selten. Im allgemeinen besteht eine leichte Tendenz zu einem geringen Anstieg der Eosinophilen während der Menstruation. Immerhin verdient der durch Dirks erbrachte Nachweis, daß bei Menorrhagien zuweilen hohe Eosinophilenwerte gefunden werden, eine ganz besondere Beachtung. Ähnliches gilt für die von demselben Autor nachgewiesene Veränderung der großen Mononucleären und der Übergangsformen. Wenn auch meistens eine Beeinflussung ihrer Prozentzahl durch die Menstruation nicht gefunden wird, so kann doch in manchen Fällen sowohl bei normaler als bei profuser Menstruation eine Erhöhung im prämenstruellen Zeitraum oder während der Menstruation nicht verkannt werden. Diese überschreitet manchmal die normale Zahl um ein Beträchtliches, ist aber bei derselben Person nicht konstant innerhalb verschiedener Menstruationen. Aus den Tabellen von Dirks entnehme ich folgende Fälle: die Prozentzahl der großen Mononucleären und großen Übergangsformen beträgt:

Fall 3.

7 Tage vor der Menstruation	3,6	Proz.
am 3. „ der Menstruation . .	9,0	„
„ 6. „ post menst.	6,5	„
14 „ „ „	3,9	„

Fall 8.

2 Tage vor der Menstruation	4,1	Proz.
am 1. „ der Menstruation . .	2,3	„
5 „ post menst.	2,6	„
5 „ vor der Menstruation	3,8	„
am 1. „ der Menstruation . .	5,9	„

Fall 10.

Am 1. Tage post menst.	3,8	Proz.
„ 2. „ der Menstruation . .	6,9	„
„ 4. „ „ „ . .	6,3	„
8 „ post menst.	3,6	„

Fall 11.

Am 2. Tage der Menstruation . .	9,0	Proz.
17 „ post menst.	3,4	„
4 „ ante menst.	5,9	„
am 2. „ der Menstruation . .	8,3	„

Bei gynäkologischen Kranken hat Frl. Davidowitsch eine typische Beeinflussung der prozentualen Zusammensetzung des Blutbildes durch die Menstruation nicht nachweisen können.

Systematische Untersuchungen über die prozentualen Veränderungen des Blutbildes unter dem Einfluß der Menstruation sind bisher noch nicht mitgeteilt worden, z. T. wohl deshalb, weil sie auf nicht geringe äußere Schwierigkeiten stoßen. Die Arbeiten von Dirks, Gumprich, Davidowitsch dürften schon deshalb einen gewissen Wert besitzen. Es geht aus den von drei verschiedenen Untersuchern gefundenen Zahlen hervor, daß eine unbedingte Gesetzmäßigkeit nicht

besteht. Es findet unter dem Einfluß der Menstruation häufig eine leichte Erhöhung der Leukocyten statt, ebenso eine mäßige Lymphocytose. Diese tritt aber nicht immer in demselben Zeitpunkt der Menstruation ein, nichts stets in derselben Intensität und findet sich nicht gerade selten auch im Zeitraum zwischen den Menstruationen. Nicht nur verschiedene Frauen, sondern auch verschiedene Menstruationen derselben Frau geben hierfür wechselnde Zahlen. Dasselbe gilt für die Eosinophilen. Nicht selten ist eine Erhöhung der Eosinophilen während der Menstruation oder kurz vor Eintritt derselben bemerkbar, bald innerhalb noch normaler Werte, bald unter deutlicher Übersteigung derselben. Die einzelnen Individuen, wie die einzelnen Menstruationen desselben Individuums verhalten sich dabei sehr verschieden. Ganz ähnliches hat die Zählung der großen Momonucleären und Übergangszellen ergeben. Wenn auch eine strenge Gesetzmäßigkeit abgelehnt werden muß, so weisen uns doch die in manchen Fällen und gerade bei profuser Menstruation nachgewiesenen erhöhten Lymphocyten-, Eosinophilen- und Mononucleärenzahlen darauf hin, daß die Zusammensetzung des Blutbildes unter dem Einfluß der Menstruation Veränderungen erleiden kann. Sie gleichen den Fällen, in denen schädigende Einflüsse, giftartig wirkende Substanzen in den Körper eindringen (E. Meyer, Audibert, Ahl und Schittenhelm), oder solchen, in denen eine Störung innersekretorischer Vorgänge besteht (Borchardt, Falta u. a.). Ich erinnere nur an die Veränderungen des Blutbildes bei Basedow, erhöhte Eosinophilen- und Lymphocytenwerte. Die in vielen Fällen im Verlauf der Menstruation nachgewiesene Veränderung des Blutbildes dürfte deshalb als der Ausdruck innersekretorischer Vorgänge anzusprechen sein.

Hier verdienen noch die Untersuchungen von Heimann eine besondere Erwähnung. Heimann fand kurz vor und während der Menstruation eine Erhöhung der Lymphocyten. Er hat kleine und große Lymphocyten getrennt gezählt und findet dabei auffallend hohe Zahlen für die kleinen Lymphocyten, nicht bloß bei profusen Blutungen, sei es, daß sie auf entzündliche Adnexerkrankungen beruhen oder nicht, sondern auch bei gesunden Individuen. Ebenso auffallend scheint es, daß Heymann nur ganz niedrige Zahlen für die Eosinophilenzellen findet (1 Proz., selten 2) oder wie in der Mehrzahl der Fälle überhaupt keine Eosinophilen. Der Deutung, die Heimann seinen Untersuchungen gegeben hat, kann ich nicht ganz beistimmen. Er sieht in dem Ovarium ein Organ, das die Lymphocytose hemmt und interpretiert die Erhöhung der kleinen Lymphocyten während der Menstruation als eine Äußerung der in dieser Zeit daniederliegenden Funktion der Ovarien. Es ist durch nichts erwiesen, daß gerade während der Menstruation die Ovarialtätigkeit abnimmt oder daniederliegt. Die neueren Untersuchungen über die verschiedenen Entwicklungsstadien des Corpus luteum lassen eher das Gegenteil annehmen. Natürlich kann dieses Daniederliegen der Ovarialfunktion nicht etwa durch eine Veränderung der Lymphocytenwerte als nachgewiesen gelten, da einstweilen das Verhältnis zwischen

dem Blutbild und der Funktion des Ovariums noch nicht nach allen Seiten hin geklärt ist. Zu Gunsten der Auffassung von Heimann ist allerdings die Erhöhung der Lymphocyten nach Kastration und in der Menopause zu verwerten, ebenso die Abnahme der Lymphocyten, wenn den kastrierten Tieren Ovariumextrakt injiziert wurde. Ich habe bei drei Schwestern, die alle drei amenorrhoisch waren, nach jedesmaliger peroraler Verabreichung von Ovarialextrakt die Zahl der Lymphocyten fallen sehen. Dieselbe Wirkung erzielten aber auch die Extrakte von Uterus und Hoden!

VI. Die Veränderungen des Allgemeinorganismus unter dem Einfluß der Menstruation. Die sog. Wellentheorie. Das Verhalten von Puls, Temperatur, Blutdruck, Muskelkraft.

Die alten Ärzte von der Zeit Hippokrates' bis in das 19. Jahrhundert hinein huldigten der Auffassung, daß beim Weibe eine Plethora besteht, deren allmähliches Ansteigen, auf die Möglichkeit einer eintretenden Gravidität gerichtet, das nötige Nährmaterial für den sich entwickelnden Foetus bereit halten sollte. Im Falle der nichteintretenden Gravidität wird der Überfluß an Blut nach außen abgegeben und in diesem Vorgang liegt das eigentliche Wesen der Menstruation. In diesem Auf- und Absteigen der Blutmenge wurde die eigentliche Ursache für die Periodizität der Menstruation erblickt. Mit den Arbeiten von Brierre de Boismont, Pouchet, Raciborski u. a. fand diese Theorie ihr Ende. Schon vorher war die erwähnte Anschauung bekämpft worden und an ihre Stelle vielfach die Auffassung getreten, daß bei der Menstruation nicht nur lokale Vorgänge im Bereiche der Genitalien, sondern auch gewisse Veränderungen im Allgemeinorganismus sich abspielen. Bordeu (1779) gibt an, aus der Qualität des Pulses, seiner Spannung und Ungleichmäßigkeit die Zeit der Menstruation erkennen zu können. Zwei Straßburger Dissertationen, Gouot (1810) und Desforges (1813), bestätigen diesen Befund. Gouot insbesondere macht unter dem Einfluß seines Lehrers Lobstein darauf aufmerksam, daß die Organe des Körpers durch die Menstruation beeinflußt werden können. Die erste ausführliche Arbeit hierüber dürfte von Fricke (1838) stammen, der fand, daß die Temperaturverhältnisse bei 24 Frauen vor und während der Menstruation nur geringe Unterschiede aufwiesen. Die Messungen wurden in Achselhöhle, Scheide und Uterus vorgenommen. Brierre de Boismont hat unter 104 Frauen 76mal eine beschleunigte Herzaktion gefunden, in anderen Fällen allerdings auch eine Verlangsamung. Viele Autoren aus dieser Zeit huldigen der Auffassung, daß der Allgemeinorganismus durch die Menstruation gewissermaßen in Unruhe versetzt wird, also in einer Abhängigkeit von den menstruellen Blutungen steht. Raciborski spricht dies (S. 84) direkt aus und findet die Erklärung der periodischen Aufeinanderfolge dieser Zustände in der periodisch sich abspielenden Ovulation. Der Vorgang der spontanen Ovulation war seit Gendrin, Negrier, Pouchet, Bischoff erkannt

und ihre Bedeutung in späteren Arbeiten immer weiter erforscht worden. Dabei wurde die Beteiligung des ganzen Körpers an dem Vorgange der Menstruation in besonderer Weise berücksichtigt. Pflüger beschreibt später die Schwankungen im Blutgehalt der einzelnen Körperregionen und die Abnahme des Blutdrucks während der Menstruation, und Rabuteau berichtet 1870 über Bestimmungen vom Puls, Temperatur und Harnstoff in ihren Beziehungen zur Menstruation. Er sieht in seinen Untersuchungen, die nur in einem Falle während zweier Menstruationen und bei der ersten nur teilweise ausgeführt worden sind, den Beweis, daß unter dem Einfluß dieses Vorganges die Ernährungsvorgänge verlangsamt sind, die Pulszahl abnimmt und die Temperatur sinkt; diese Veränderungen beginnen schon kurz vor der Menstruation und hören erst einige Tage nach ihrem Ende auf. Die Durchsicht der von Rabuteau mitgeteilten Zahlen wirkt allerdings nicht überzeugend (siehe später). Im Jahre 1878 erschienen zwei Arbeiten, die eine von Mary Jacobi, die andere von Goodman, auf die spätere Autoren immer wieder als auf die Grundlagen einer neuen Theorie hinwiesen. Jacobi fand keine Veränderung des Pulses in Beziehung zur Menstruation, wohl aber, daß die Temperatur vor derselben steigt, um während und nach der Blutung wieder zu sinken. Die Unterschiede sind allerdings sehr gering, sie schwanken zwischen 0,07 und 0,44 Grad Fahrenheit, steigen nur selten höher. Die prämenstruelle Temperatur war in 8 von 11 Fällen höher als die intermenstruelle, und zwar betrugen die Unterschiede 0,07 bis 0,86 Grad Fahrenheit. Die Harnstoffausscheidung wurde einige Tage vor der Menstruation in der Mehrzahl der Fälle erhöht gefunden, sinkt während derselben und erreicht ihr Maximum kurz nach beendeter Menstruation. In einer kleinen Zahl von Fällen nimmt die Harnstoffausscheidung auch noch während der Menstruation zu und fällt erst später ab. Die absoluten Zahlen von Jacobi sind nicht gerade sehr beweisend; wenn man sie einzeln vergleicht, ergibt sich eine unregelmäßige Zickzacklinie, die während der Menstruation nicht immer eine besondere Depression zeigt. Die aus beliebiger Gruppierung berechneten Mittelwerte sind allerdings in manchen Fällen etwas deutlicher, weisen aber noch trotzdem Ausnahmen auf (5mal auf 14 Untersuchungen). Es fällt außerdem noch besonders ins Gewicht, daß die verabreichte Nahrung nicht berücksichtigt worden ist und die Versuchspersonen nicht im Stickstoffgleichgewicht waren. Die Muskelkraft erleidet während der Menstruation in manchen Fällen eine deutliche Verminderung, in anderen wiederum gehen die Beobachtungen sehr auseinander. Der Blutdruck steigt vom 1. bis 4. Tage nach der Menstruation ab langsam, bis er am 7. bis 9. Tage vor der Menstruation sein Maximum erreicht und kurz vor oder am ersten Tag der Menstruation abfällt. Er erreicht seinen niedrigsten Stand unmittelbar nach dem Ende der Blutung. Diese Veränderungen führt Jacobi auf eine Vermehrung des zirkulierenden Blutes zurück. Die Blutdrucksenkung findet durch die mit der Menstruation eintretende Hyperämie der Beckenorgane ihre Erklärung. Erstere beginnt aber

meist zu einer Zeit (7. bis 9. Tag vor der Menstruation), wo die Hyperämie in den Beckenorganen noch zunimmt, im Sinne Jacobis eine Vermehrung des zirkulierenden Blutes auch noch zu erwarten wäre. Überdies braucht kaum betont zu werden, daß sich für die Annahme einer Blutvermehrung Anhaltspunkte nicht ergeben haben.

Nach kritischer Sichtung bleibt von der Arbeit von Jacobi zum Beweis der von ihr zuerst angenommenen Wellenbewegung im weiblichen Organismus nicht viel übrig: Die Harnstoffuntersuchungen sind nicht unter den nötigen Vorbedingungen ausgeführt worden, die Temperaturunterschiede sind sehr gering, zweifellos noch innerhalb der normalen Schwankungen, für die Blutdruckbestimmungen stehen zuverlässige Methoden nicht zur Verfügung; der Puls wurde von der Menstruation unbeeinflußt und die Muskelkraft nur in manchen Fällen erniedrigt befunden. Trotzdem behält die Arbeit einen bleibenden Wert! M. Jacobi hat die Frage, die so viele vor und nach ihr untersucht haben, zum ersten Male auf eine breite Basis gestellt und mit den ihr verfügbaren Methoden zu klären versucht. Ihre Ausführungen bringen interessante Belege für den Einfluß der körperlichen und geistigen Arbeit auf den weiblichen Organismus und sind auch heute noch die Quelle zu mancherlei Anregung.

Im Gegensatz zu der Arbeit von Jacobi sind die Untersuchungen von Goodman recht dürftig. Er glaubt einen Unterschied im Pulsieren der Arterien während der Menstruation zu erkennen, eine Abnahme der Spannung, außerdem hat er vergleichende Temperaturuntersuchungen in Uterus, Vagina und Achselhöhle vorgenommen. In der Mehrzahl der Fälle war eine Temperaturerhöhung in den Genitalien zu Beginn der Blutung nachzuweisen, der Unterschied gegen die intermenstruelle Zeit betrug jedoch höchstens $^1/_2$ Grad Fahrenheit. Dabei ist noch hervorzuheben, daß es sich in den allermeisten der von Goodman untersuchten Fälle um gynäkologische Kranke handelte. Seine weiteren klinisch-theoretischen Ausführungen streben dem Nachweis zu, daß die Menstruation die Folge einer allgemeinen Veränderung des Gefäßsystems ist und daß gerade innerhalb der Genitalien lokale Veränderungen zustande kommen, weil diese Organe anatomisch und histologisch in besonderer Weise dazu disponiert sind. Diese allgemeine Erregung des Gefäßsystems hat eine Erhöhung des Blutdrucks zur Folge, an der die Contraction der Gefäßmuskulatur in besonderer Weise beteiligt ist. Eigentliche Untersuchungen über diese Frage hat Goodman jedoch nicht ausgeführt. Er kommt zu dieser Auffassung der Menstruation auf Grund allgemeiner Betrachtungen, wie sie vor ihm manche Autoren (Brierre de Boismont, Pflüger, Raciborski) auch schon gepflogen hatten.

Stephenson hat aus den Zahlen von Jacobi Mittelwerte berechnet und auf Grund dieser Zahlen Kurven angelegt, die eine deutliche Wellenbewegung zum Ausdruck bringen sollen. Harnstoffausscheidungen, Puls, Temperatur verlaufen in einer Wellenlinie, die in zwei ziemlich gleich lange Hälften zerfällt, von denen die eine in dem

Intermenstruum ansteigt und einige Tage vor Einsetzen der Menstruation sich senkt; hier beginnt die zweite Hälfte, die einen weiteren Abfall vorstellt und in deren Verlauf die Menstruation eintritt. Dieser zweite Teil der Welle erreicht nach einem leichten Anstieg den ersten Teil innerhalb des Intermenstruum. Die für 4 Fälle konstruierte Temperaturkurve ist sehr anschaulich, weniger die der Harnstoffausscheidung. Man kann jedoch der Art der Berechnung von Mittelzahlen durch Zusammenziehung der Werte mehrerer Tage den Vorwurf der Willkür nicht ersparen. Eigene Untersuchungen hat Stephenson nicht ausgeführt. Es wirkt leicht komisch, daß Stephenson selbst dort eine Wellenlinie findet, wo M. Jacobi, deren Material er ja verarbeitet, eine solche nicht annehmen konnte!

Von den genannten drei Arbeiten kann also nur diejenige von Mary Jacobi einen Anspruch auf Genauigkeit erheben. Wenn unbedingt die „Vaterschaft" für die „Wellentheorie" festgestellt werden muß, dann kann man höchstens von der „Mutterschaft" von Mary Jacobi reden. Es ist allerdings später übersehen worden, daß sie zuerst nicht nur den Gedanken geprägt, sondern auch die Beweisführung an der Hand eines großen Materials versucht hat.

Im Laufe der folgenden Jahre erschienen nun zahlreiche Arbeiten, von denen sich die meisten für diese Wellentheorie aussprachen. Gegner fehlten jedoch nicht; so wiesen Kersch und Hennig nach (1882), daß während der Menstruation ein Abfall der Temperatur als regelmäßiges Vorkommnis vielfach vermißt wird, daß auch ein Anstieg vorkommen kann und daß überhaupt vielfache individuelle Schwankungen bestehen. Zwei Jahre später erschien auf Anregung von Hegar die Arbeit von Reinl, die mit der gleich zu erwähnenden v. Otts als die „wissenschaftliche Stütze" der Wellentheorie ausgegeben wurde. Es ist etwas Merkwürdiges, das sich übrigens in der Literatur nicht so selten wiederholt, daß manche Angaben durch spätere Autoren einfach übernommen und immer wiederholt werden, ohne daß eine Nachprüfung der ursprünglichen Belege vorgenommen wird. Ich bin überzeugt, daß die Mehrzahl die Kurven und die einzelnen Tabellen von Reinl nie eingehend studiert, noch diese untereinander verglichen hat, sonst wären ihre auffallenden Ungenauigkeiten schon früher gesehen worden. Bayer ist diese Unstimmigkeit allerdings nicht entgangen, und er betont auch, daß die schöne Kurve, die Reinl im Text abbildet, „erheblich verliert, wenn man sie mit den wirklichen Temperaturtabellen vergleicht". Auf meine Veranlassung hat Herr Dr. Viville eine ausführliche Kontrolle der von Reinl gegebenen Zahlen vorgenommen, auf die hier ausdrücklich verwiesen sei. Schon die Betrachtung der Kurve von Reinl, sowohl der relativ gesunden als der pathologischen Fälle, läßt eine Regelmäßigkeit vielfach vermissen. Auch die Kurven der Mittelwerte sprechen nicht selten gegen R.s eigene Folgerungen, insbesondere stehen die Morgen- und Abendkurven der Mittelwerte in manchen Fällen in direktem Gegensatz. Die Art, wie diese Mittelwerte berechnet wurden, erscheint nicht einwandfrei. Als prä- und postmenstruelle Zeiten hatte Reinl

je 4 der Menstruation vorausgehende und folgende Tage angesetzt, die übrigen Tage gehören dem Intermenstruum oder der Menstruation an. Ich brauche nicht zu betonen, daß eine derartige Abgrenzung an sich eine willkürliche ist, zu falschen Schlüssen führt und außerdem unseren heutigen Kenntnissen nicht mehr entspricht. In vielen Fällen sind die Temperaturunterschiede so gering (nicht nur Zehntel-, sondern Hundertstelgrade!), daß sie zweifellos innerhalb der Fehlergrenzen fallen. Aber selbst wenn man die kleinsten Differenzen mit in Betracht zieht, erscheinen die Ergebnisse Reinls in einem ganz anderen Lichte, als er selbst sie mitgeteilt hat. Aus seinen Untersuchungen hat er folgendes geschlossen:

1. „Ein Anstieg der Temperatur in der Prämenstrualzeit gegenüber dem Intervall" ist „in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle" vorhanden.
2. Unter 12 beobachteten Menstrualzeiten wurde in 11 Fällen ein Temperaturabfall gegenüber der Prämenstrualzeit konstatiert.
3. Das Menstrualmittel fiel in ungefähr $^3/_4$ der Fälle unter dasjenige des Intervalls.
4. In 7 Fällen stand die Temperatur in der postmenstruellen Periode tiefer als das menstruale Mittel.
5. In 3 Fällen war die postmenstruale Temperatur höher als in der ersten Hälfte des folgenden Intervalls.
6. Die Mitteltemperatur der ersten Hälfte des Intervalls war gegen die der zweiten Hälfte bei 3 von 4 Fällen niedriger.

Die einzelnen Fälle von Reinl hat Viville in Reinls Tabellen und Kurven nachgeprüft und die Widersprüche folgendermaßen in Zahlen ausgedrückt:

Tabelle A.

	Es findet keine Bestätigung Reinls					
	Folgerung I	Folgerung II	Folgerung III	Folgerung IV	Folgerung V	Folgerung VI
Durch die erhaltenen Zahlen	in 6 Fällen	in 5 Fällen	in 16 Fällen	in 10 Fällen	in 9 Fällen	in 10 Fällen
Wegen Unterlassung der Messungen . .	—	—	—	in 2 Fällen	in 10 Fällen	in 14 Fällen
Zusammen	in 6 Fällen = 22,22 %	in 5 Fällen = 18,51 %	in 16 Fällen = 59,25 %	in 12 Fällen = 44,44 %	in 19 Fällen = 70,37 %	in 24 Fällen = 88,88 %

Dies gilt für die 27 an relativ gesunden Personen vorgenommenen Temperaturmessungen. In Wirklichkeit entspricht keine einzige Kurve von Reinl seinen Folgerungen in vollem Maße. Die an 7 pathologischen Fällen vorgenommenen Messungen und ebenso die bei 3 Laparatomierten angelegten Kurven enthalten zahlreiche Widersprüche. Die 3 letzten Kurven zeigen gerade das Gegenteil von einem Abfall der Temperatur während der Menstruation, und zwar während aller 5 Menstruationen, die bei diesen Frauen beobachtet wurden. Die Widersprüche, die die

Messungen der 7 Fälle gegen die Folgerungen von Reinl aufweisen, hat Viville in der Tabelle B zusammengestellt.

Es ist ein besonderes Verdienst von Viville, in mühsamer Arbeit die Zahlen von Reinl nachkontrolliert und bewiesen zu haben, daß diese Fälle die Theorie der Wellenbewegung nicht nur nicht unterstützen, sondern geradezu widerlegen. In ausgezeichneter Weise beweisen sie aber, daß die Temperatur nicht nur in keiner gesetzmäßigen Beziehung zur Menstruation steht, sondern daß sie zahlreichen individuellen Faktoren unterworfen ist.

v. Ott und Schichareff haben bei 57 Frauen während 68 Menstrualperioden Blutdruck, Puls, Temperatur, Muskelkraft, Wärmestrahlung und das Verhalten des Patellarreflexes untersucht. v. Ott stellte als „Gesetz der Periodizität der physiologischen Funktion im weiblichen Organismus“ die Lehre auf, daß die Funktionen des weiblichen Organismus, ausgedrückt durch die genannten Faktoren, vor Beginn der Menstruation steigen, dagegen unmittelbar vor oder bei Beginn derselben abnehmen. Diese Welle findet sich beim Weibe nur während der Dauer der Fortpflanzungsfähigkeit, kommt aber bei jungen Mädchen vor der Pubertät und bei Frauen in der Menopause nicht mehr vor. Die Zahlen, auf denen die bekannte v. Ottsche Kurve basiert (siehe Abb. 17), sind leider in der deutschen Literatur nicht niedergelegt worden.

Tabelle B.

Beobachtete Personen	Es findet keine Bestätigung	Folgerung I	Folgerung II	Folgerung III	Folgerung IV	Folgerung V	Folgerung VI
I. Pathologische Fälle	Durch die erhaltenen Zahlen	in 7 Fällen	in 8 Fällen	in 14 Fällen	in 3 Fällen	in 3 Fällen	in 3 Fällen
	Wegen Unterlassung der Messungen . .	in 1 Falle	—	—	in 2 Fällen	in 12 Fällen	in 12 Fällen
	Zusammen	in 8 Fällen = 44,44 %	in 8 Fällen = 44,44 %	in 14 Fällen = 77,77 %	in 5 Fällen = 27,77 %	in 15 Fällen = 83,33 %	in 15 Fällen = 83,33 %
II. Laparotomierte	Durch die erhaltenen Zahlen	—	in 6 Fällen	in 6 Fällen	—	in 5 Fällen	in 3 Fällen
	Wegen Unterlassung der Messungen . .	in 4 Fällen	—	—	in 2 Fällen	in 2 Fällen	in 2 Fällen
	Zusammen	in 4 Fällen = 50 %	in 6 Fällen = 75 %	in 6 Fällen = 75 %	in 2 Fällen = 25 %	in 7 Fällen = 87,5 %	in 5 Fällen = 62,5 %

Der großen Liebenswürdigkeit von Frl. cand. med. Elisabeth Vogel aus Dorpat habe ich es zu verdanken, wenn ich die Messungen von v. Ott und Schichareff selbst nachsehen konnte. Frl. Vogel hat mir ein Exzerpt mit sämtlichen Zahlen aus der in dem russischen „Journal für Geburtshilfe und Frauenkrankheiten 1895 bis 1896" erschienenen Arbeit von Schichareff zur Verfügung gestellt. Hier sind 13 Fälle angeführt, in denen v. Ott bei Patientinnen der Freiburger Frauenklinik (1883) Blutdruckmessungen ausgeführt hat. Unter 12 Fällen können höchstens 6 als positiv angesehen werden, der 13. Fall betrifft ein 16jähriges Mädchen, das nicht menstruierte. Dazu kommen 18 Fälle von Schichareff, von denen 7 positiv, 8 negativ, 2 unbestimmt sind. In 5 Fällen wurde die Temperatur gemessen, 2 mal fand sich ein wellenförmiges Verhalten, 3 mal nicht. Von 13 Fällen, in denen die Pulszahlen vorliegen, waren 6 positiv. Es muß betont werden, daß in diesen Fällen Blutdruck-, Puls- und Temperaturschwankungen auch außerhalb der Periode vorkommen, z. B. Depressionen zu einer Zeit, in der sie dem Verlauf der „Welle" entsprechend nicht zu erwarten waren, ebenso auch bei jungen noch nicht menstruierten Mädchen und bei älteren Frauen nach Beginn der Menopause. Der Wärmeverlust wurde in 4 Fällen bestimmt, mit negativem Ergebnis. Schichareff sagt selbst, daß diese Untersuchungen nicht genügen, um sichere Schlüsse ziehen zu können. In 4 Fällen war das zeitliche Auftreten des Patellarreflexes während der Menstruation verkürzt, aber höchstens 2 mal entsprach das Verhalten der betreffenden Zeitmaße einem wellenförmigen Verlauf. Die Muskelkraft wurde 4 mal unter 8 Fällen als vermindert während der Menstruation nachgewiesen. Schichareff betont auch hier, daß die Zahlen keine Regelmäßigkeit zeigten.

Die Bestimmungen über Vitalkapazität und Atemvolumen scheiterten an der „Unlust der unintelligenten Frauen".

Wenn wir die Ergebnisse dieser Untersuchungen überblicken und dabei berücksichtigen, daß in vielen der positiv ausgefallenen Beobachtungen die Zahlenunterschiede zum Teil recht gering waren, so daß sie sogar noch in den Bereich der Fehlergrenzen fallen dürfen, dann kann die durch v. Ott und Schichareff vertretene Theorie der Wellenbewegung nicht als bewiesen angesehen werden. Die in Abb. 17 wiedergegebene Kurve nach v. Ott, die in viele Lehr- und Handbücher übernommen worden ist, kann nicht mehr als der Ausdruck des physiologischen Verhaltens der Körperfunktionen unter dem Einfluß der Menstruation gelten, sondern höchstens dem Verlauf der einen oder anderen dieser Funktionsäußerungen, und zwar in Ausnahmefällen, entsprechen.

Die weiteren Arbeiten, die wie Reinl und v. Ott Beiträge zu der sog. Wellentheorie liefern, betreffen meistens nur einzelne Fälle, weisen außerdem nicht geringe Abweichungen auf und bringen im übrigen nichts wesentlich Neues. Wenn auch die Arbeiten von Gilles, Wießner, Bürger und Mandl, Siredey und Francillon auf den ersten Blick

die Wellentheorie zu stützen scheinen, so darf nicht übersehen werden, daß sie nur über ein sehr geringes Material berichten und außerdem in ihrer Bedeutung sehr diskutabel sind. Die „Welle“ erscheint manchmal doch sehr „gebrochen“! Die Kurven von van de Velde, die er durch fortlaufende Temperaturmessungen bei 10 Frauen während 15 Menstruationen im Laufe von 10 Jahren gesammelt hat, sind einwandfrei und weisen eine richtige Wellenbewegung auf; die Unterschiede sind allerdings manchmal recht gering. Es fragt sich allerdings, ob van de Velde unter seinem Material nur solche, fast als ideal zu bezeichnende Kurven gehabt hat. Interessanterweise konnte er bei Frauen, die erst seit kurzer Zeit in der Menopause waren, durch Verabreichung von Ovarialtabletten

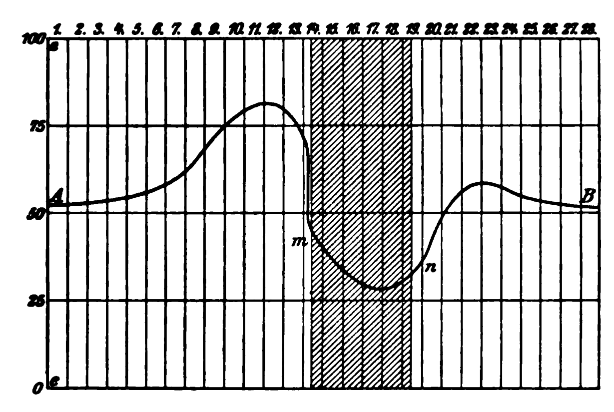


Abb. 17. **Das Verhalten der Körperfunktionen unter dem Einfluß der Menstruation nach v. Ott.**
(Das schraffierte Rechteck bezeichnet die Dauer der Menstruation.)

eine Wellenbewegung, sogar mit Wiedereintreten der Blutung, erzielen. Eine eigentümliche ⋃⋃ -förmige „Welle“ konstruiert Marion Marsh, deren Erhebung in der Mitte der Follikelberstung entspricht, während die höhere Erhebung in die Zeit der Menstruation fällt. In ähnlicher Weise bildet Stapfer eine ∿∿-förmige „Welle“ ab, auf Grund der Untersuchungen von Villemin und seiner eigenen klinischen Beobachtungen. Auch hier ist der mittlere Aufstieg die Zeit der Follikelberstung (15. Tag), der höhere Gipfel die Menstruation. In die beiden Täler fallen die Molimina menstrualia, deren klinische Untersuchung fast die einzigen Belege für die etwas phantasiereiche Theorie von Stapfer bildet.

Die Frage der prämenstruellen Temperatursteigerung hat eine gewisse Bedeutung gewonnen, seitdem Turban (1899) und mit ihm Sabourin, Saugmann, Leube, Kraus u. a. sie bei tuberkulösen Frauen relativ oft gefunden haben. Der Auffassung einer physiologischen Temperaturerhöhung im Praemenstruum treten jedoch Riebold und Oster entgegen. Riebold führt die prämenstruelle Temperatursteigerung weniger auf den bevorstehenden Eintritt der Men-

struation als auf die Ovulation zurück, die er auf die letzten Tage vor Eintritt der Blutung ansetzt. Da diese Auffassung auf Grund unserer jetzigen Kenntnisse keine allgemeine Berechtigung beanspruchen kann, verliert sie von selbst ihre Bedeutung. Prämenstruelle Steigerung hat übrigens R. bei Gesunden nie gesehen, ebensowenig Oster; es konnte eben immer eine andere Ursache für das Fieber nachgewiesen werden. Auch Dluski hat eine regelmäßige prämenstruelle Temperaturerhöhung nicht finden können.

In der letzten Zeit sind nur wenige Arbeiten erschienen, die über den Blutdruck bei der Menstruation berichten. Tsuji findet während der Menstruation bei allen Frauen einen Abfall von 10 bis 20 mm Quecksilber, wobei am 2. Tage die tiefsten Werte sind, am letzten Tage aber der normale Stand wieder erreicht wird. Auch Bogdanovics fand einen Anstieg des Blutdrucks einige Tage vor und einen Abfall nach Beginn der Menses. Weitere Untersuchungen stammen von Götte. G. gibt an, daß am Tage vor dem Eintritt der menstruellen Blutung eine Erhöhung des Blutdrucks vorhanden ist, die aber nach einem Tage wieder abfällt. In Wirklichkeit sind aber die Zahlenunterschiede sehr gering, sie betragen manchmal nur wenige Teilstriche und ähnliche Schwankungen finden sich auch außerhalb der Menstruation. Eine typische Beeinflussung des Pulses oder der Temperatur durch die Menstruation konnte nicht festgestellt werden. Ein prämenstrueller Temperaturanstieg ist nach G. das Zeichen für eine bestehende Infektion.

Über das Verhalten der Muskelkraft während und nach der Menstruation hat Bossi mit dem Ergographen von Mosso an 5 Personen Untersuchungen angestellt. Er fand, daß die Muskelkraft vor Eintritt der Menstruation deutlich vermindert, während derselben aber gesteigert ist.

Die Angaben der Autoren weichen also erheblich voneinander ab. Die einen erblicken eine deuliche Wellenbewegung in den Funktionen des weiblichen Organismus, die anderen leugnen sie; die einen beobachten während der Menstruation eine Abnahme einzelner Funktionen, die anderen einen teilweisen Anstieg derselben. Um nun selbst einen Einblick in diese Verhältnisse zu gewinnen, habe ich Frl. Dr. Schmotkin und Herrn Dr. Viville veranlaßt, Blutdruck, Puls, Temperatur, Muskelkraft in ihren Beziehungen zur Menstruation an gesunden und kranken Individuen zu messen. Der Blutdruck wurde mit dem Quecksilbertonometer, Straßburger Modell (Streißguth), mit der Binde H. v. Recklinghausens festgestellt, die Messung der Muskelkraft mit dem Dynamometer von Collin. Bei 8 gesunden Mädchen unserer Klinik hat Frl. Schmotkin 3 Monate hindurch fortlaufende Messungen ausgeführt, wobei darauf geachtet wurde, daß immer zu derselben Zeit und nachdem die Mädchen geruht hatten die einzelnen Werte bestimmt wurden. Jede einzelne Bestimmung wurde 3 mal hintereinander gemacht und davon die Mittelzahl notiert. Es ergab sich nun das überraschende Resultat, daß die einzelnen Werte auffallend gleich blieben und im

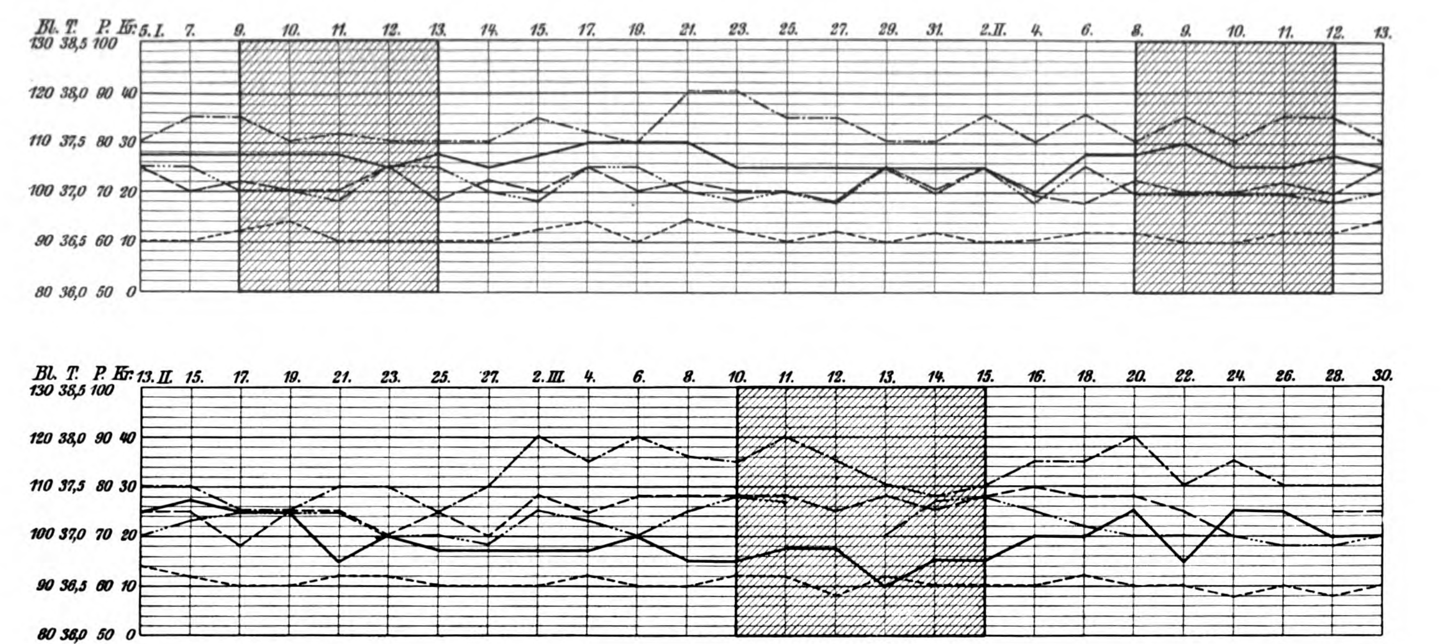


Abb. 18. Gesunde Person (Wärterin), 24 jähr. Eine charakteristische Wellenbewegung ist nicht vorhanden.

——————— Blutdruck
— — — — — Muskelkraft der rechten Hand
—·—·—·— Pulsfrequenz
·············· Körpertemperatur
—··—··— Muskelkraft der linken Hand



Laufe von 3 Monaten nur geringe Schwankungen aufwiesen. Derartige Schwankungen wurden ebenso während als außerhalb der Menstruation bald als Anstieg, bald als Abfall gefunden, ohne daß aber irgendwelche Regelmäßigkeit dabei zur Beobachtung kam. Es fehlt jeder regelmäßige Anstieg in der prämenstruellen Zeit und Abfall mit oder nach Eintritt der Menstruation. Wenn man die Zahlen bis ins einzelne verfolgt, auch die kleinsten Unterschiede mit in Betracht zieht, kann man ferner beobachten, daß die einzelnen Menstruationen sich nicht gleichen. Zur besseren Darstellung sei auf die nebenstehende Kurve (Abb. 18) verwiesen.

Herr Viville hat dieselben Untersuchungen bei gynäkologischen Kranken ausgeführt. Auch hier wurden die Messungen immer zur gleichen Tageszeit vorgenommen (nachmittags zwischen 3 und 5 Uhr), die Kranken lagen alle zu Bett. (Folgende Werte wurden als innerhalb der Fehlergrenzen liegend angenommen: für den Blutdruck bis zu 5 mm, für die Pulsfrequenz bis zu 5 Schlägen, für die Körpertemperatur bis zu 0,3° C und für die Muskelkraft bis zu 3 Teilstrichen.)

Einen Überblick über die erhaltenen Mittelwerte gibt die nachfolgende Tabelle, bei deren Aufstellung die Fehlerquellen in der oben angegebenen Weise berücksichtigt worden sind.

Tabelle C.

Aus Viville (mit Berücksichtigung der möglichen Fehlerquellen).

Funktionsausdruck	Beobachtete Fälle	Die Mittelwerte				
		blieben sich annähernd gleich	waren währ. der Menses erhöht	waren währ. der Menses erniedrigt	stiegen nach den Menses weiter an	sanken nach den Menses weiter
Blutdruck	47	in 34 Fällen = 72,34 %	in 6 Fällen = 12,76 %	in 4 Fällen = 8,51 %	—	in 3 Fällen = 6,38 %
Pulsfrequenz	47	in 34 Fällen = 72,34 %	in 7 Fällen = 14,89 %	in 4 Fällen = 8,51 %	—	in 2 Fällen = 4,25 %
Körpertemperatur	47	in 44 Fällen = 93,61 %	in 1 Falle = 2,12 %	in 2 Fällen = 4,25 %	—	—
Muskelkraft i. d. rechten Hand	41	in 37 Fällen = 90,24 %	—	in 3 Fällen = 7,31 %	in 1 Falle = 2,43 %	—
Muskelkraft i. d. linken Hand	41	in 36 Fällen = 87,80 %	in 2 Fällen = 4,87 %	in 3 Fällen = 7,31 %	—	—

Ein Vergleich mit den in der Literatur niedergelegten Zahlen ist jedoch nur möglich, wenn auch die Berücksichtigung der Fehlergrenzen außer acht gelassen wird und somit auch die allerkleinsten Unterschiede mit berechnet werden. Dies ist in der nachfolgenden Tabelle (S. 452) geschehen.

Es ist also nicht möglich, eine Gesetzmäßigkeit aus diesen Zahlen herauszukonstruieren. Ein regelmäßiger Abfall der Werte während der Menstruation findet nicht statt, neben einem Abfall kommt

Tabelle D.

Aus Viville (mit Berücksichtigung der kleinsten Differenzen).

Funktionsausdruck	Beobachtete Fälle	Die Mittelwerte			
		waren währ. der Menses erhöht	waren währ. der Menses erniedrigt	stiegen nach den Menses weiter an	sanken nach den Menses weiter
Blutdruck	38	in 11 Fällen = 28,94 %	in 10 Fällen = 26,31 %	in 8 Fällen = 21,05 %	in 9 Fällen = 23,68 %
Pulsfrequenz	37	in 13 Fällen = 35,13 %	in 13 Fällen = 35,13 %	in 6 Fällen = 16,21 %	in 5 Fällen = 13,51 %
Körpertemperatur	37	in 7 Fällen = 18,91 %	in 13 Fällen = 35,13 %	in 6 Fällen = 16,21 %	in 11 Fällen = 29,72 %
Muskelkraft in der rechten Hand	35	in 8 Fällen = 22,85 %	in 8 Fällen = 22,85 %	in 16 Fällen = 45,71 %	in 3 Fällen = 8,57 %
Muskelkraft in der linken Hand	35	in 12 Fällen = 34,28 %	in 8 Fällen = 22,85 %	in 13 Fällen = 37,14 %	in 2 Fällen = 5,71 %

auch ein Anstieg oder ein Gleichbleiben der Werte vor. Schwankungen wie innerhalb der Menses finden sich auch außerhalb derselben. Es ist also nicht richtig, wenn manche Autoren den zur Zeit der fälligen, aber nicht eingetretenen Periode konstatierten Zahlenabfall als den Ausdruck besonderer, im Körper sich abspielender Vorgänge interpretieren wollen. Schwankungen, wie sie als menstruelle bezeichnet werden, fand Viville auch bei Personen, denen kurz vorher Uterus und Ovarien entfernt

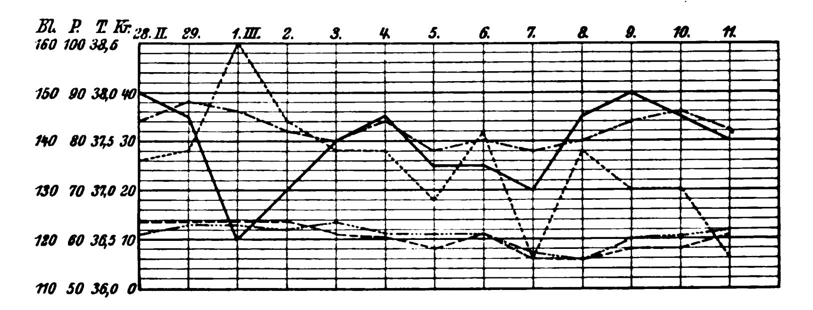


Abb. 19. 59jähr. Pat. (Desc. vagin.)

worden waren, in etwa derselben Weise auch bei Frauen, die schon längere Zeit in der Menopause waren. Die beigegebene Kurve einer 59jährigen Frau (Abb. 19) zeigt vom 4. bis 7. III. einen Abfall von Blutdruck, Puls, Temperatur, Muskelkraft, die dem von den Anhängern der Wellentheorie als menstruell gedeuteten Typus vollständig entspricht. Wir sehen aber auch derartige Schwankungen vor der Pubertät schon auftreten. In der von Viville angelegten Kurve eines 13jährigen, noch nicht menstruierten Mädchens (Abb. 20) ist eine deutliche Depression vom 8. bis 10. XII. vorhanden, die, falls in diesen Tagen die Menstruation eingetreten wäre, von manchen als eine typisch menstruelle angesehen

werden könnte. Drei von Viville ausgewählte Kurven zeigen, wie verschieden die Verhältnisse liegen können. Einmal schwankt der Blutdruck dauernd auf und ab und zeigt keine wesentliche Beeinflussung durch die Menstruation, Puls und Temperatur verlaufen dagegen in einer ruhigeren Linie einher, die fast dem Anstieg einer Welle entspricht. Zwischen ihnen verlaufen in gleichmäßig ruhiger Linie die

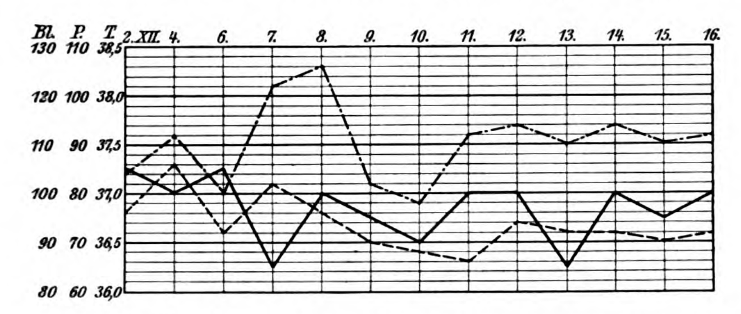


Abb. 20. Nr. 8. 13jähr. Pat., noch nicht menstruiert. (Gonorrhoe.)

Werte der Muskelkraft (Abb. 21). Der zweite Fall kann als Abfall von Puls und Blutdruck während und zum Teil noch kurz nach der Menstruation gedeutet werden, wobei die übrigen Messungen nur geringe Unterschiede zeigen (Abb. 22). Im letzten Falle endlich bilden die einzelnen Linien eine fast kompakte, nur leicht schwankende Masse, aus

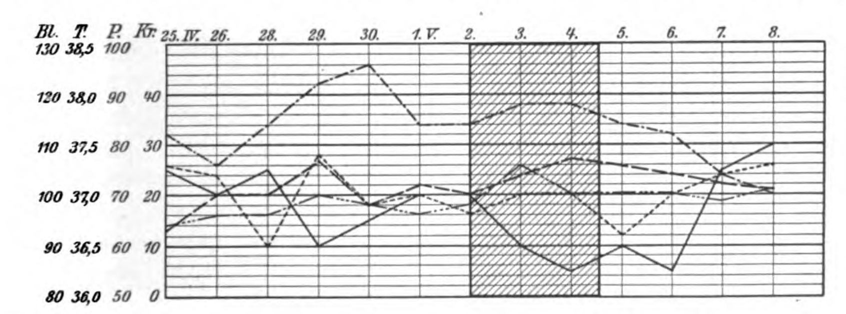


Abb. 22. Nr. 14. 36jähr. Pat. (Adnextumor.) Die starke Umrandung bezeichnet die Dauer der Menstruation.

der kurz vor der Menstruation der Blutdruck und ganz wenig die Temperatur zu einem leichten Anstieg innerhalb der Menstruation sich herausheben, um schon vor Ende derselben wieder in die durch die Menstruation nicht veränderten Linien sich einzufügen. Die bald darauf folgende Operation sprengt die einzelnen Zahlen wieder auseinander und sie kehren erst nach mehreren Tagen in ihren früheren gleichmäßigen Verlauf zurück (Fig. 23). Der Vergleich zwischen der Wirkung der Menstruation und der Operation auf die verschiedenen Faktoren dürfte nicht ohne Interesse sein.

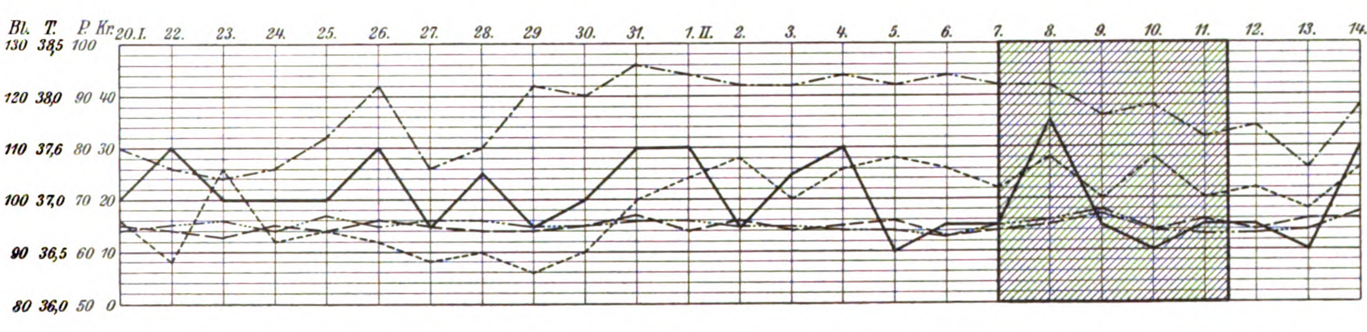


Abb. 21. Nr. 15. 31 jähr. Pat. (Beiders. gonorrh. Adnexe.) Die starke Umrandung bezeichnet die Dauer der Menstruation.

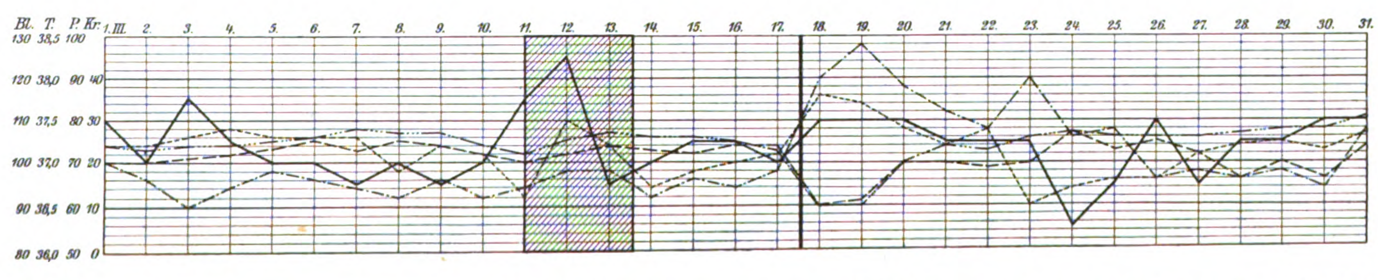


Abb. 23. Nr. 13. 34 jähr. Pat. (Retrofl. ut. fix.) Die stark umrandete Partie bezeichnet die Dauer der Menstruation, der dicke Vertikalstrich die Operation (Laparotomie.)

Aus seinen Beobachtungen zieht Viville mit Recht die Folgerungen:

1. „daß ein Einfluß des Menstruationsprozesses auf den Blutdruck, die Pulsfrequenz, die Körpertemperatur und die grobe Muskelkraft nicht besteht“,
2. „daß die vier Funktionsäußerungen in der Intermenstrualperiode sowie bei künstlich sterilisierten und jenseits des Klimakteriums befindlichen Frauen ähnlich wie zur Zeit der Menses sich verhalten können“,
3. „daß eine Wellenbewegung im geschlechtsfähigen Leben der Frau nicht nachgewiesen ist“.

Um den Verhältnissen nach allen Seiten hin gerecht zu werden, möchte ich den ersten Satz dahin ergänzen, daß durch den Eintritt der Menstruation ein typischer Einfluß auf die geprüften Werte nicht nachgewiesen werden kann. Aus der Tabelle D (S. 452) geht nämlich hervor, daß man von einem gewissen Einfluß der Menstruation insofern reden kann, als während der Menstruation ein Anstieg oder Abfall der Werte in manchen Fällen vorkommt, häufiger allerdings ein Gleichbleiben, in andern Fällen wurde ein Anstieg bzw. Abfall erst nach der Menstruation gefunden. Ich glaube, daß dieser Zustand die abweichenden Angaben mancher Autoren, die nur wenige Fälle und nur kurze Zeit untersucht haben, erklärt. Es kann also einmal ein prämenstrueller Temperaturanstieg vorkommen, ohne daß dabei eine Erkrankung mit im Spiele ist; allerdings kann dies auch nach der Menstruation der Fall sein.

Es liegen bis jetzt keine Untersuchungen vor, die an einer so großen Zahl von Fällen ausgeführt worden sind wie die von Schmotkin und Viville. Die Arbeit v. Otts und Schichareffs hat nur gezeigt, daß die unter dem Einfluß der Menstruation nachweisbaren Schwankungen von Blutdruck, Puls, Temperatur, Patellarreflex, Muskelkraft verschieden sind und jeglicher Gesetzmäßigkeit entbehren. Sie sind also ein Beweis sogar für die Richtigkeit der Befunde von Schmotkin und Viville, daß nämlich die geprüften Funktionsäußerungen durch die Menstruation in typischer Weise nicht verändert werden. Es ist leider nicht angängig, die Tabellen oder Kurven aller unserer Fälle anzuführen. Um aber doch eine Kontrolle der gefundenen Werte zu ermöglichen, soll hier eine Zusammenstellung der Mittelwerte aller Untersuchungen folgen. (Die Tabelle [S. 456 und 457] ist von H. Viville selbst angefertigt worden.)

VII. Das Verhalten des Stoffwechsels.

Die Veränderungen des Stoffwechsels während der Menstruation sind nur selten untersucht worden. Unter den älteren Arbeiten wird diejenige von Rabuteau erwähnt; sie muß jedoch ausgeschaltet werden, da die Nahrung nicht analysiert wurde und die Versuchsperson (es kommt nur ein Fall in Betracht) nicht im Stoffwechsel-

Ta-

Tabelle der

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Blutdruck Vor den Menses	Währd. d. Menses	Nach den Menses
1.	Augustine Pf. .	20	Douglasexsudat. R. Pleuritis	97,5	96,6	108,9
2.	Rosalie Kie. . .	37	Cervixstenose	123,3	118	110
3.	Barbara Ma. . .	40	Desc. vag. ant. et post.	?	106,66	102,22
4.	Luise St. . . .	29	Beiders. Adnextum.	97,75	111,6	105
5.	Eugenie Gö. . .	18	R. chron. Adnextum. R. Perioophoritis. R. Salpingitis	137,5	125	119
6.	Marie Da. . . .	25	Doppels. Adnextum.	?	102,5	105,8
7.	Anna Gi. . . .	27	Retroflex. vers. post. fix.	110	113,7	109
8.	Marie Mi. . . .	29	Dammriß	109	110	105
9.	Karoline Wo. .	54	Desc. vag.; Portiohypertroph.	112,5	102,5	107,5
10.	Frieda Rö. . .	29	Myomatosis uteri	115	98,3	101,2
11.	Katharina Me. .	25	Doppels. Adnextum.	101,8	120	106,3
12.	Marie Ga. . . .	19	Doppels. Parametritis	100,6	112,5	?
13.	Valentine Kr. .	46	Desc. vag. ant. et post.	100	97,5	97,5
14.	Karoline Th. . .	27	Douglasexsudat	90,4	94,3	95
15.	Katharina Wa.	27	Retroflex. ut. fix. R. vergrößertes Ovarium	120	117,5	107,8
16.	Therese Gr. . .	30	L. (recidiv.) Adnextum.	94,5	97,1	105
17.	Katharina Sch.	26	L. Perioophoritis	?	100	96,1
18.	Helene Se. . .	39	Narbige Cervixstenose	110	111,6	112,5
19.	Sophie Gs. . .	31	Gonorrhoe. Beg. Adnextum.	95,88	98	98,33
20.	Marie Fi. . . .	32	Desc. vag. ant. et post. Retroflex. ut. mobilis	120	105	110,5
21.	Magdalena Sa. .	41	Erosio portionis	120,7	127,5	120
22.	Marie Ur. . . .	32	Endometritis. Profuse Menses	141,25	133	134,1
23.	Marie Mü. . . .	20	Retroflex. ut. mobilis	110	105	106
24.	Marie Mi. . . .	23	R. Tubasabort	98	96,66	98,63
25.	Anna Ja. . . .	29	Desc. vag. ant. et post. Rupt. perinei. Retroflex. ut. mobilis	113,5	95	95
26.	Sophie Si. . . .	35	Mastdarmscheidenfistel	113,33	112,5	115
27.	Meta Wi. . . .	21	Ascend. Gonorrhoe. R. Adnextum.	?	110	96,66
28.	Josephine Sa. .	24	L. Adnextum.	98,57	91,66	94,28
29.	Elisa Fo. . . .	21	Tumor ossis sacri	?	101,2	102,5
30.	Luise Schw. . .	40	Retroflex. ut. mobilis. Neurasthenie . . .	114	116,66	117,5
31.	Magdalena Wu.	21	Doppels. Adnextum. Retroflex. ut. fix. . .	102,5	103,33	107,5
32.	Katharina Hi. .	42	L. stielgedreht. Ovarialtum.	115	99,16	98,12
33.	Viktorine Sch .	17	Haematocolpos et Haematometra	100,8	103	100
34.	Elisabeth Sch. .	34	Retropos. ut. fix. Retrovers.	102	111,66	105
35.	Katharina Ha. .	24	Cervixstenose	107,5	105	100
36.	Sophie Sch. . .	26	Retroflex. ut. mobilis	95	93,33	92,5
37.	Marie Bö. . . .	39	Prolapsrecid. nach Vaginofixation	92,5	95	91,76
38.	Marie Sch. . . .	36	Desc. vag. ant. Cystocele	96,66	99	106,42
39.	Eva Ha. . . .	46	Myomatosis uteri	132,5	134	122
40.	Josephine La. .	27	R. Adnextumor.	95	96	96,66
41.	Sophie Aa. . .	38	Chron. Metritis; Fixation des l. Ovar. . .	121	122,5	115
42.	Marie Sch. . . .	38	Intraligamentäre Ovarialcysten	113,33	100,62	9
43.	Lucie Lu. . . .	30	L. Adnextumor	102,61	111,66	110
44.	Regina Pf. . . .	36	R. Adnextumor	99,16	91,66	97,5
45.	Marie Sch. . . .	27	Beiders. Adnextumor	106,87	103,33	105
46.	Johanna Fa. I.	26	R. Adnextumor et fistula post op.	105	105	97,5
47.	Johanna Fa. II.			?	91,25	99,75

belle E.

Mittelwerte.

Pulsfrequenz			Temperatur			Muskelkraft in der rechten Hand			Muskelkraft in der linken Hand		
Vor den Menses	Währd.d. Menses	Nach den Menses	Vor den Menses	Währd.d. Menses	Nach den Menses	Vor den Menses	Währd.d. Menses	Nach den Menses	Vor den Menses	hrd.d. Menses	Nach den Menses
?	82,33	86,33	?	36,78	36,62	—	—	—	—	—	—
?	83,8	82	?	36,7	36,5	—	—	—	—	—	—
?	86	84,9	37,2	36,9	36,6	—	—	—	—	—	—
98,5	122	106	36,95	37,3	36,4	—	—	—	—	—	—
96	89,6	85,6	36,8	36,6	36,3	?	24,8	29,8	?	22,4	26,2
?	106	104,5	?	37,8	37,86	—	—	—	—	—	—
96	74	93,7	36,8	36,6	36,9	—	—	—	—	—	—
105	107	116	36,55	36,25	36,5	18,58	19,76	24	20,41	21,25	22
85,5	82	85	36,9	36,7	36,8	12,16	14	12,5	11,83	11	11
66	78,6	83	36,3	36,4	37,0	24	26,5	22	28	22	22,25
87,75	82	106,3	36,36	36,2	36,4	16,18	25	24,23	17,12	24	23,93
86,6	85	?	36,85	37,0	?	23,08	25	?	20,64	23,5	?
76	78,5	77,3	36,7	36,9	36,15	15	14,62	16,5	17	13,81	15,08
76	77,7	81	36,62	36,75	36,45	16,41	20	21,5	16,66	16,75	18,5
68	80,5	80,8	36,9	36,82	36,45	14	16,75	14,5	15	15,25	13,28
73	66,57	68,4	36,48	36,47	36,52	23	27,71	28,1	29,85	32,42	31,7
?	83	80,6	?	36,4	36,46	?	19,5	17,22	?	22	20
74	72	71	36,2	36,26	36,15	20	19,66	20,5	19	19	20,5
85.4	88	82,66	37,2	37,18	37,1	14,73	15,1	15,33	15,08	15,3	14,83
80	83.6	75,5	26,7	36.45	36,74	14	19,83	20,44	16	24,5	24,33
75.4	70,5	73	36,97	36,7	36,7	18,28	18,5	19,5	18,12	21,25	22
95,5	84	86,6	36,62	36,68	36,56	17,75	17,4	17,16	21,75	20,8	21,83
78.33	79,33	77,2	36,55	36,63	37,1	20,83	19	20,2	17,66	16,33	20,8
86.66	94	85,45	36,77	36,96	37,25	17,7	20,33	15,9	19,6	23	18,54
90.57	82	90,2	37,26	37,06	37,18	22,21	19,33	22,4	19,42	17,33	23,3
78.66	75.5	76	36,96	36,95	36,95	14,5	12,12	14,25	16	15,5	16
?	78	75,33	?	36,97	36,81	?	16,75	19,16	?	17,75	18,16
80.85	71.66	74	37,08	36,71	36,84	23,42	24,33	25	22,85	24,5	24,78
?	79	78,37	?	36,35	36,65	?	21	25,59	?	23,25	27,18
76.4	76	73	36,88	36,7	36,75	21,4	25	23,25	23	26	25
89.5	90,66	97	37,1	37,13	37,45	21,75	21,66	20	21,87	22,33	22,5
89.33	98.33	79,25	37,53	37,65	37,13	12,33	8,33	10,62	14,66	10,66	12,62
86.32	84,4	86	37,04	36,9	36,9	28,4	29	30	28,48	29,8	30
64.8	66.66	75,1	37,22	37,1	37,05	22,5	22	21,61	25,15	24,5	24
82	82,66	82	37,65	37,08	37,1	7	8,33	9	8,5	9,33	9
84.25	78	72	36,94	36,96	37,2	18,19	19	20,87	18,12	20,33	22,96
100	81	75,41	38,05	37,48	37,19	11	15	18,11	10	17,91	20,11
82	78,4	80	37,53	37,33	36,88	13,66	17,6	19	17	18,8	19,71
80	92,4	87,33	36,55	37,0	37,14	18,5	19,6	16,26	18	22	18,6
70.85	67,6	67,66	37,27	36,84	36,76	22	23	24,33	19,71	20,2	21
86	84	79,33	37,1	37,05	36,56	18,6	21,25	23	18,8	20,75	19,66
69.33	87.5	79,2	37,06	37,3	36,52	23	17,31	24,9	27,33	15,37	26,1
83.23	74,33	79,71	37,41	37,07	37,14	24,23	27,33	27,64	22.61	25,08	26
85.66	86,66	77,5	37,05	36,93	37,02	20	23.66	23,25	16,66	21,33	20
94.12	95,66	90	37,46	37,45	37,23	22,62	22.5	23,33	17,43	18	16,66
84,66	86	77	37,3	36,9	37,25	21,66	22,33	22,5	19	19.33	21
?	91	83,43	?	37,45	37,18	?	25,25	27,92	?	23,5	23,41

gleichgewicht sich befand. Schöndorff hat bei einer Hündin, bei der der Einfluß der Schilddrüse auf den Stoffwechsel studiert wurde, auch während der Zeit der Brunst seine Bestimmungen fortgesetzt. Er fand schon vor dem Eintritt der Brunst und während ihrer Dauer eine Retention von Stickstoff in der Höhe von 6,6 Proz., trotzdem nur eine den Bedürfnissen genügende Nahrung gegeben wurde. Dabei kam eine Gewichtszunahme zustande. Schöndorff nimmt an, daß während der Zeit der Brunst der Eiweißstoffwechsel herabgesetzt wird, damit durch den physiologischen Eiweißverlust (Blut) der Eiweißbestand nicht verringert werde und die nötige Eiweißmenge für die eventuelle Schwangerschaft zur Verfügung stehe.

ver Eeke hat bei 4 Frauen im Verlaufe von 9 Menstruationen fortlaufende Untersuchungen über Harnstoff- und Chlorausscheidung vorgenommen. In Fällen von starker Menstruation fand sich eine erhöhte Harnstoffausscheidung zu Beginn der prämenstruellen Zeit, die allmählich beim Herannahen der Menstruation sinkt, um dann mit dem ersten Tag derselben plötzlich zu steigen, parallel zu der Intensität des Blutverlustes. Der darauf eintretende Abfall dauert noch einige Tage nach dem Ende der Menstruation an. Das gilt von der Elimination der Phosphate und des Kochsalzes, wenn auch mit leichten Variationen. Dabei verlaufen aber diese Kurven nicht untereinander parallel. Bei Menstruation von mittlerer Stärke bleibt dieses Verhältnis bestehen, die Schwankungen sind aber geringer. In den Fällen von normaler Menstruation sind die Unterschiede noch geringer: der Anstieg der Kurve in der prämenstruellen Zeit fehlt und insbesondere ist die Chlorausscheidung im Verlaufe der ganzen Zeit wenig beeinflußt. Der Verlauf hängt also, so geht aus den Ausführungen von ver Eeke hervor, von den Molimina menstrualia ab. Derselbe Autor hat weiter Untersuchungen beim Kaninchen ausgeführt und ähnliche Verhältnisse gefunden. Auch die Temperatur zeigte, soweit sie untersucht worden ist, einen ähnlichen Verlauf. Merkwürdigerweise bringt ver Eeke seine geringen Zahlenunterschiede mit dem Blutverlust in Zusammenhang, offenbar auch mit der Menge desselben und mit den bei der Menstruation überhaupt bestehenden Beschwerden. Er stützt sich dabei auf ältere Untersuchungen von Bauer, Jürgensen, die nach Blutverlusten entsprechende Stoffwechselstörungen gesehen hatten. Dieser Deutung kann ich mich nicht anschließen. Wir dürfen ganz allgemein annehmen, daß die bei der Menstruation abgehende Blutmenge, von seltenen Fällen abgesehen, nie derart ist, daß sie zu Störungen des Organismus führt; dazu ist der Blutverlust viel zu gering. In den Untersuchungen von Bauer und Jürgensen handelte es sich um wesentlich größere Blutverluste. Ein Vergleich läßt sich also nicht anstellen. Ein weiterer Mangel der Arbeit ver Eekes besteht darin, daß er die untersuchten Frauen vor der Menstruation nicht in das Stoffwechselgleichgewicht gebracht hat.

Lüthje hat einen Stoffwechselversuch bei einer Patientin auch während der Menstruation fortgesetzt. Die Patientin erhielt eine über-

mäßige Eiweißernährung, machte außerdem kurz vor Beginn der Menstruation eine Angina durch. Die Menstruation selbst war abnorm stark, wie nie zuvor. Es fand sich während der Menstruation eine außerordentliche Stickstoffretention von 18,63 g pro Tag, im Gegensatz zu 6,51 g nach Beendigung derselben. Auffallend ist jedoch, daß schon einige Tage vor Beginn der Menstruation eine Ersparnis von 18,58 g Stickstoff pro Tag gefunden wurde, die zum Teil als Einfluß der Rekonvaleszenz gedeutet wurde. Die Patientin retinierte aber schon vor der Angina 14,7 g pro Tag. Lüthje selbst führt die große Stickstoffretention zum Teil auf die Menstruation, zum Teil aber auch auf die Eiweißmast zurück. Nun muß aber bemerkt werden, daß es sich zweifellos hier um eine pathologische Menstruation handelte, die wohl unter dem Einfluß der erhöhten Eiweißzufuhr besonders stark war. Da außerdem die Patientin unter abnormen Ernährungsverhältnissen sich befand, ist dieser Versuch für die Frage des normalen Stoffwechsels während der Menstruation nicht ohne weiteres zu gebrauchen.

Von allen Autoren wird die Arbeit von Schrader als einwandfrei angesehen. Die 6 Patientinnen, an denen Stickstoffbestimmungen vorgenommen wurden, waren im Stoffwechselgleichgewicht und erhielten eine Nahrung von bekannter Zusammensetzung. Schrader interpretiert seine Versuche dahin, daß bei allen Personen zur Zeit der Menstruation oder kurz vor derselben in Harn und Kot weniger Stickstoff ausgeschieden wird als außerhalb derselben und daß diese Schwankungen, da die Nahrungszufuhr unverändert blieb, von den menstruellen Vorgängen abhängen müssen. Die Zahlenunterschiede waren zum Teil recht ansehnlich, in anderen Fällen nur gering. Die Retention fand sich bald während der ganzen Menstruation (Versuch 1 und 2), bald schon in der prämenstruellen Zeit; unter 6 Fällen wurde nur 3 mal während der ganzen Menstruation eine positive Bilanz gefunden. In den 3 anderen Fällen war für je einen Tag eine negative Bilanz vorhanden. Auch in der prämenstruellen Zeit wechseln die Zahlen; die Bilanz war bald positiv, bald negativ. In einem Fall bestand schon am 6. Tage vor den Menses eine Retention (2,40 g), die nur an dem ersten Menstruationstag etwas überschritten wurde. Bei einer anderen Person war an dem 7. Tage vor Eintritt der Menstruation die Stickstoffersparnis größer als während der Menstruation, dagegen fand sich im ersten Fall während 6 Tagen vor Beginn der Menstruation durchweg eine negative Bilanz. Abgesehen davon, daß die Zahlenunterschiede manchmal wirklich sehr klein sind, daß sie für die prämenstruelle Zeit sehr schwanken (bald positive, bald negative Bilanz), dürfte noch zu betonen sein, daß die Untersuchungen vor und nach der Menstruation nicht lange genug ausgeführt worden sind. Es läßt sich aus den Untersuchungen von Schrader nur folgern, daß in manchen Fällen während der Menstruation eine geringe Stickstoffersparnis stattfindet, die fast in der gleichen Höhe auch schon während des Prämenstruum, zum Teil sogar in dessen Anfang gefunden werden kann.

Potthast hat ebenso wie Hagemann den Stoffwechsel bei brünstigen Hündinnen untersucht. Er konnte eine deutliche Beeinflussung desselben durch die Brunst nicht nachweisen. Gegen den Versuch selbst ist einzuwenden, wie dies der Autor übrigens auch tut, daß die Zahl der Versuchstage keine gleichmäßige ist. Hagemann hat einige Jahre später ähnliche Versuche angestellt und gefunden, daß bei einem Tier, das eine tägliche positive Bilanz hat, mit dem Eintritt der Brunst und Befruchtung der Eiweißumsatz so stark ansteigt, daß der Körper mehr Stickstoff mit dem Harn ausscheidet, als dem aus der Nahrung resorbierten entspricht. Auch dieser Versuch ist m. E. nicht einwandfrei, denn Hagemann stellt die Zahlen von 2 Perioden gegenüber, deren erste die Zeit vor dem Eintritt der Brunst und während der ersten Brunsterscheinungen umfaßt, und die zweite etwa am Ende des Prooestrum einsetzt und noch andauert, nachdem die Brunsterscheinungen verschwunden waren, als das Tier, wie sich aus dem weiteren Verlauf ergab, schon trächtig war. Für die Frage des Stoffwechsels während der Brunst ist diese Arbeit m. E. nicht zu verwerten. Von allen den referierten Arbeiten kommt also nur die von Schrader in Betracht, da die zugrunde liegenden Versuche bei gesunden Individuen ausgeführt wurden.

An letzter Stelle endlich ist die Arbeit von L. Zuntz zu erwähnen, die, in einwandfreier Weise durchgeführt, wichtige Resultate ergeben hat. Die Temperatur zeigt einen deutlichen Abfall während der Menstruation. Parallel dazu geht die Kurve des Atemvolumens; dieses ist während der Menstruation geringer als im prämenstruellen Zeitraum. Die Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureausscheidung weist jedoch keine regelmäßigen Schwankungen auf, bald besteht Gleichgewicht, bald ein Anstieg oder ein Abfall der Zahlenwerte. Im Gegensatz zu den Arbeiten von Zuntz fanden Bobin und Binet auffallend hohe Werte und eine außerordentliche Steigerung der Ventilationsgröße, der Sauerstoffaufnahme und der Kohlensäureabgabe während der Regel. Die Methode ist jedoch als nicht einwandfrei abzulehnen.

Der Respirationsstoffwechsel, der für das Maß der gesamten Lebensleistungen die besten Anhaltspunkte gibt, erleidet also unter dem Einfluß der Menstruation keine Veränderung.

Von allen Stoffwechseluntersuchungen, die in Betracht kommen, haben also bloß diejenigen von Schrader in einzelnen Fällen ergeben, daß während der Menstruation der Eiweißstoffwechsel in geringem Maße beeinflußt ist. Es ist aber auch hier eine eigentliche Wellenbewegung im Sinne der älteren Autoren nicht vorhanden, sondern einfach ein Abfall der Zahlenwerte gegenüber der Zeit außerhalb der Periode. Das gleiche gilt für die Abnahme des Atemvolumens innerhalb der Menstruation. Das Verhalten des Stoffwechsels während der Menstruation ist also bisher sehr mit Unrecht zum Nachweis einer Wellenbewegung im weiblichen Organismus verwertet worden.

VIII. Die Wirkung der Extrakte von Ovarium und Uterus.

Die Untersuchung der aus den Ovarien gewonnenen Extrakte zur Klärung der biologischen Bedeutung dieser Organe stammt erst aus der jüngsten Zeit. Die aufsehenerregenden Mitteilungen von Brown-Séquard über die Wirkung von Organextrakten, insbesondere der Keimdrüsen, haben zu einer ganzen Reihe experimenteller Arbeiten Anregung gegeben. Es war die „verjüngende", tonisierende Wirkung der Extrakte, die die Aufmerksamkeit in erster Linie auf sich zog. Bald darauf ist die Wirkung dieser Extrakte auf den Blutdruck und den Allgemeinorganismus studiert worden. Es waren ursprünglich hauptsächlich französische und englische Forscher, die die blutdrucksenkende Wirkung von Organextrakten verfolgt haben (Livon, Hallion, Vincent und Sheen, Patta, Busquet, Pachon, Villemin u. a.). Die intravenöse Injektion des Extraktes von zahlreichen Organen hat sehr häufig eine Blutdrucksenkung zur Folge, die im allgemeinen von geringer Dauer ist (nur selten mehr als eine Minute). Diese Wirkung besitzen auch Extrakte von Ovarium und Corpus luteum. Die Ergebnisse der verschiedenen Arbeiten weichen immerhin in vielen Beziehungen voneinander ab. Manche Autoren reden z. B. von einer blutdrucksteigernden Wirkung (Patta, Kiutsi), aber darin sind fast alle Autoren einig, daß diese meist wässerigen Extrakte eine ziemlich starke toxische Wirkung haben. Geringere Dosen von Corpus luteum-Extrakt rufen eine Verlangsamung der Respiration und des Pulses hervor, Lähmung der Extremitäten, Peristaltik, gleichzeitig eine geringe Blutdrucksenkung; große Dosen wirken tödlich. Lambert konnte diese Wirkung mit Ovarien ohne Corpus luteum nicht erzielen. Auf die große Giftigkeit des Corpus luteum-Extraktes hatten schon früher Fränkel, Lichtwitz, später auch Ferroni aufmerksam gemacht. Bei der Autopsie der Versuchstiere fand sich stets eine starke Hyperämie der Abdominalorgane, zum Teil aber auch der Organe der Brust. Die einen Autoren fanden Thrombosen in den Gefäßen, die andern nicht. Auf Grund solcher Versuche erblickte man die innersekretorische Wirkung des Corpus luteum darin, daß dieses Organ gefäßerweiternde Stubstanzen in das Blut abgibt (Villemin u. a.). Fedoroff, Keiffer, Charrin haben auch das Menstrualblut untersucht. Nach Fedoroff bewirkt die intravenöse Injektion einer wässerigen Lösung des alkalischen Niederschlages aus Glycerinextrakt des Menstrualblutes beim Kaninchen eine Blutdrucksenkung und beschleunigt Puls und Respiration. Dieselbe Wirkung kommt dem Blut aus der prämenstruellen Zeit zu. Das bei der Menstruation ergossene Blut ist giftiger als das außerhalb derselben aus dem Uterus gewonnene.

Die späteren Untersuchungen, an denen zahlreiche Forscher beteiligt sind, wie Oliver, Schäfer, Moore, Sheen, Popielski u. a., haben festgestellt, daß aus allen Organen blutdrucksenkende Substanzen extrahiert werden können, wenn auch in mehr oder weniger intensivem Maße. Unter den Organen beanspruchen Nebenniere und Hypophysis eine besondere Stellung, da ihre Extrakte neben einer depressorischen

eine im Vordergrund stehende blutdruckerhöhende Wirkung zeigen. Nach Popielski soll in allen Organen ein blutdruckerhöhender Körper sich befinden. Meine systematischen Untersuchungen über die Wirkung der Extrakte von Ovarium, Corpus luteum, Uterus, Placenta und im Vergleich dazu von Nebenniere, Schilddrüse, Hypophysis, Hoden haben gezeigt, daß die Art der Extraktion für die Intensität der depressorischen Wirkung nicht gleichgültig ist. Das einfache Extrakt, gewonnen durch mechanische Zerreibung von Organgewebe und nachträglicher Extraktion mit physiologischer Kochsalzlösung bestätigt die Ansichten bisheriger Autoren, daß nach intravenöser Verabreichung entweder eine kurze Blutdrucksenkung oder vorübergehend auch ein Anstieg eintritt, oder auch, daß der Blutdruck in keiner Weise beeinflußt wird. Diese Eigenschaft teilen Ovarium, Corpus luteum und Uterus mit allen anderen Organen. Preßsäfte, die unter hohem Druck hergestellt werden (Buchner-Presse, 4—500 Atmosphären) verhalten sich aber ganz anders, sie rufen nach intravenöser Injektion eine tiefe Blutdrucksenkung hervor. Bei manchen Tieren bedarf man allerdings einer ziemlich großen Quantität von Preßsaft, um eine tiefe und langdauernde Senkung zu erzielen. Es ist deshalb praktischer, mit konzentrierten Preßsäften und entsprechend geringeren Dosen zu arbeiten. (Über die Herstellung der Preßsäfte und Extrakte siehe meine Arbeit in der Biochem. Zeitschrift 38, 1912.) Geringe Mengen konzentrierter Preßsäfte von Corpus luteum, Ovarium und Uterus rufen eine intensive, mehrere Minuten dauernde Blutdrucksenkung hervor, die durch nachfolgende Injektionen bis zu einem gewissen Maximum verstärkt werden kann. Diese Wirkung zeichnet sich durch ihre lange Dauer aus, die nicht so selten auf eine Stunde und noch länger sich erstreckt. Dies gilt für die Preßsäfte des Ovariums, des Corpus luteum, des Ovarium ohne Corpus luteum und endlich auch für diejenige des Uterus. Wenn auch zuweilen die Intensität des Corpus luteum-Preßsaftes stärker zu sein scheint, kann dies als Regel nicht aufgestellt werden. Dieselbe Wirkung wird in einfacher Weise durch Herstellung alkoholischer Extrakte erzielt. (Über weitere Fraktionierung siehe die erwähnte Arbeit.) Aus diesem Grunde sind die meisten meiner Versuche und insbesondere die noch später zu erwähnenden mit solchen Extrakten ausgeführt worden. Im Gegensatz zu denen anderer Autoren zeigten also diese Versuche, daß die Preßsäfte oder Extrakte sich durch ihre intensive Wirkung auf den Blutdruck von denjenigen anderer Organe, insbesondere innersekretorischer Drüsen, die auf die gleiche Art hergegestellt sind, unterscheiden. Es ist ferner zu betonen, daß ich eine besonders giftige Wirkung der so hergestellten Extrakte nicht beobachten konnte. Der größere Teil meiner Versuchstiere ist auch nach Verabreichung großer Dosen am Leben geblieben. Nach mehreren in verschiedenen Abständen wiederholten Injektionen zeigen die Tiere weder Immunität noch anaphylaktische Zustände. Atropin hat keinen Einfluß auf die depressorische Wirkung der Extrakte. Endlich sind diese Extrakte imstande, die Wirkung des Adrenalins und Pituitrins, ebenso von Chlorbarium entweder abzuschwächen oder vollständig zu verhindern. Man kann ander-

seits eine Zunahme der Depression durch nachträgliche Injektion von Schilddrüsenextrakt beobachten (oder umgekehrt); die Wirkung auf den Blutdruck ist also eine gleichsinnige, aber graduell verschieden (Schilddrüse wesentlich geringer). Hallion hat im Experiment eine vorübergehende Zunahme der Schilddrüse nach Injektion von Ovariumextrakt beobachtet. Mit Eintritt der Blutdrucksenkung kommt fast immer eine deutliche Pulsverlangsamung zustande, die jedoch nur kurze Zeit andauert. Dasselbe gilt für die Atmung. Als weitere Wirkung der intravenösen Injektion der genannten Extrakte ist eine Rötung der Conjunctiven, Tränenfluß, Speichelsekretion zu erwähnen, ebenso werden Darmcontractionen und häufigere Harn- und Kotentleerung beobachtet. Die nach der Beendigung des Versuches oder nach dem Tod des Tieres ausgeführte Autopsie zeigte ausnahmslos, daß die abdominalen Organe und unter ihnen ganz besonders die Uterushörner stark hyperämisch, daß die Mesenterial- und Darmgefäße erweitert sind und in geringerem Maße auch die Organe der Brust. Bei der Untersuchung des Herzens und der Verzweigungen der Pulmonalarterien habe ich nie Blutgerinnsel gefunden. In manchen Fällen, den selteneren, in denen besonders große Dosen verabreicht wurden, war eine deutliche Verlangsamung der Gerinnungszeit des Körperblutes nachweisbar. Dieselbe tiefe Blutdrucksenkung erzielte auch Biedl mit entsprechend hergestellten Preßsäften, ebenso die übrigen oben erwähnten Erscheinungen. Er sieht diese Wirkung als identisch mit derjenigen der Witte-Peptone an, was mir bei meinen ersten Versuchen auch aufgefallen war, nachdem Herr Prof. Spiro mich darauf aufmerksam gemacht hatte. Nach Biedl dürfte deshalb die Wirkung der Preßsäfte auf dem Vorhandensein von Eiweißabbauprodukten beruhen.

Das Menstrualblut wurde in entsprechender Weise bearbeitet und zur intravenösen Injektion verwendet. Es ruft dieselbe intensive Blutdrucksenkung hervor, wirkt jedoch etwas toxischer als die vorherigen Extrakte. In zwei Fällen trat sogar kurz nach der Injektion der Tod ein. Zur Vervollständigung dieser Untersuchungen dient noch die Feststellung, daß die Ovarien und Uteri noch nicht fortpflanzungsfähiger Individuen dieselbe depressorische Wirkung schon besitzen, daß sie aber in Organen älterer, schon einige Zeit im Klimakterium stehender Frauen regelmäßig vermißt wird.

Wir haben also in den Extrakten und Preßsäften des Ovarium, Corpus luteum und Uterus eine intensive gefäßerweiternde Substanz vor uns, die sich in einer Senkung des Blutdruckes äußert, aber auch durch lokale Applikation, wie z. B. auf den Conjunctiven, sich nachweisen läßt. Die Wirkung der genannten Extrakte äußert sich in besonderer Weise auf die Genitalorgane. Wenn Tieren öfters kleinere Dosen von Ovarium, Corpus luteum oder Uterusextrakt subcutan verabreicht wird, so tritt nach einiger Zeit eine deutliche Rötung und Schwellung der äußeren Genitalien und ebenso des Uterus und seiner Umgebung zutage. Dies gelingt auch, wie ich nachgewiesen habe, bei kastrierten Tieren (Kaninchen, Hündinnen), und

zwar in der Art, daß die hervorgerufene Hyperämie derjenigen einer normalen Brunst zweifellos gleichkommt (vgl. Zeitschr. f. exper. Med. **1**, und Arch. f. Gynäk. **97**, farbige Abbildung). Auch beim Menschen habe ich diese starke Hyperämie im Bereiche der äußeren Genitalien durch Verabreichung von Ovarialextrakt erzeugen können. Es handelte sich dabei einmal um eine vor Jahren vorgenommene beiderseitige Ovariotomie mit sekundärer Schrumpfung der äußeren Genitalien, das andere Mal um amenorrhoische Patientinnen. Marshall und Jolly haben ähnliche Veränderungen bei kastrierten Hündinnen erzielt, denen sie eine Aufschwemmung von Ovarien brünstiger Tiere einverleibt haben.

Alle diese hämodynamischen Wirkungen sind nicht spezifisch, d. h. dem Ovarium, Corpus luteum oder Uterus allein zukommend. Sie lassen sich, wenn auch nicht immer in so ausgesprochenem Maße mit Extrakten von Hoden, Placenta, Hypophysis, Schilddrüse, sogar von Mamma erzielen. Eine depressorische, bzw. gefäßerweiternde Wirkung besitzen wohl alle Organe, nicht nur innersekretorische. In meinen Versuchen übertraf die Wirkung von Ovarium, Corpus luteum und Uterus diejenige der anderen Organe, ihnen am nächsten kamen noch Hoden und Placenta.

Diese Untersuchungen finden nun durch mehrere Arbeiten eine Bestätigung. Below hat über ältere Versuche, die mir nur im Referat zugänglich waren, neuerdings einen Überblick gegeben und berichtet dabei von Blutdrucksenkungen nach Injektion von Corpus luteum-Extrakt. die sehr tief und durch eine Dauer von mehreren Minuten sich auszeichneten. Extrakte von Ovarien, aus denen gelbe Körper und Graafsche Follikel (?!) sorgfältig entfernt wurden, wirken nach Below blutdruckerhöhend nach vorangegangener, leicht angedeuteter Blutdrucksenkung. Ihre Wirkung weicht also wesentlich von der der Corpora lutea ab. Das beigegebene Versuchsprotokoll ist allerdings nicht geeignet, diese Angabe zu illustrieren. Ebenso hat Adler Blutdrucksenkungen nach Ovarium- und Corpus luteum-Preßsaft gesehen, führt diese jedoch auf das Auftreten von Gerinnsel zurück. Wird die Gerinnung verhindert (Hirudin), so kommt es nach Injektion von Ovarialpreßsaft zur Blutdrucksteigerung. Die Resultate seiner diesbezüglichen Untersuchungen sind nicht gerade sehr gleichmäßig und deshalb schwer zu deuten. Nach subcutanen Injektionen hat er bei Tieren Erscheinungen beobachtet, die an die natürliche Brunst erinnern, insbesondere Hyperämie des Uterus und Sekretionsvorgänge seiner Schleimhaut. Diese Beobachtungen konnte er auch beim Menschen bestätigen. Die Wirkung der Keimdrüsenstoffe auf die Genitalien scheint ihm eine „förmlich elektive“ zu sein. Über brunstähnliche Veränderungen im Bereiche der Genitalien nach Injektion von Placentaextrakten hat vor kurzem Aschner berichtet. Auch Fellner konnte mit Alkohol-Ätherextrakten aus Placenta, Ovarien, Uteri hochgradige Veränderungen des Uterus bei Tieren hervorrufen. Nach Verabreichung von Placenta kam eine deutliche Hyperthrophie des Uterus und seiner Schleimhaut zustande, die viel geringer nach Injektion von Corpus luteum-haltigen Ovarien und Uteri

trächtiger Kühe waren. Dagegen hatten die Uteri nichtträchtiger Tiere und ihre Ovarien ohne Corpora lutea keine Wirkung. Auf dem letzten Gynäkologenkongress endlich hat Neumann über die ausgesprochene hyperämisierende Wirkung des Corpus luteum-Extraktes berichtet.

Nachdem Neumann und Herrmann eine Erhöhung von fettartigen Substanzen im Blut von Graviden nachgewiesen hatten (Lipoidämie), dehnten sie ihre Untersuchungen auch auf Nichtgravide aus und fanden während der Menstruation eine Abnahme der Lipoidsubstanzen, dagegen eine Zunahme im Intervall zwischen zwei Menstruationen. Die Schwankungen sind alllerdings gering. Dagegen findet sich eine sehr starke Anreicherung dieser Substanzen im Klimakterium, und nach Kastration (auch durch Röntgenbehandlung) und zwar auffallend rasch nach derselben. Ein ähnliches Verhalten zeigten brünstige Hündinnen, bei denen während und kurz nach der Brunst eine bedeutende Herabsetzung des Lipoidgehaltes im Blut nachgewiesen wurde. Aus diesen Untersuchungen schließen die Autoren, daß zwischen Ovarium und Lipoidämie ein bestimmter Zusammenhang existiert, in der Weise, daß das Ovarium die Lipoidämie hindert. Es ist allerdings auffallend, daß einige Zeit nach dem Klimakterium oder nach der Kastration die Ansammlung der Lipoide im Blut wieder verschwindet, um dem normalen Gehalt Platz zu machen.

Chauffard und seine Mitarbeiter haben die Untersuchungen von Mulon bestätigt, der doppeltbrechende Substanzen im Corpus luteum nachgewiesen hat. Je nach der mikro-chemischen Reaktion lassen sich verschiedene Fett- und Lipoidarten in den Corpus luteum-Zellen beim Schwein und beim Rind nachweisen. Nach Chauffard secernieren diese Zellen von Beginn der Entwicklung des Corpus luteum bis an sein Ende reichlich Lipoidsubstanzen, und zwar, wie es scheint, nehmen die doppeltlichtbrechenden mit dem Alter des Entwicklungsstadiums der Drüsen zu. Wie Mulon, sieht auch Chauffard diese Funktion als eine antitoxische an.

Seit längerer Zeit ist Iscovesco damit beschäftigt, die verschiedenen Lipoide im Ovarium und Corpus luteum zu trennen. Die Technik ist an sich einfach, wenn auch etwas zeitraubend und entspricht im allgemeinen der gewöhnlichen durch I. Bang mitgeteilten Methode. Nach mehrmaliger Bearbeitung der zerkleinerten Organe mit Alkoholäther, Aceton, Chloroform wird jede der Fraktionen mit Äther, Aceton und Alkohol weiter gereinigt. Jede einzelne der so hergestellten Fraktionen wird nun untersucht und so das für jedes einzelne Organ wirksamste Lipoid festgestellt. Auf diese Art hat Iscovesco aus Tierovarien ein Lipoid isoliert, das bei Kaninchen eine Hypertrophie des Uterus und der Ovarien zugleich mit intensiver Hyperämie hervorruft, andere Organe aber nicht beeinflußt. Ein ähnliches wachstumerregendes Lipoid stellte er aus Hoden dar und beobachtete nach seiner subcutanen Verabreichung ein starkes Wachstum der Hoden. Iscovesco ist der Ansicht, daß diese Stoffe in dem Sinne spezifisch sind, daß sie immer nur das betreffende Organ zum Wachstum anregen, andere dagegen nicht. Ihre Wirkung erklärt sich auf dem zentralen Wege, entstanden durch Reizung genito-spinaler Zentren. Auch aus dem Corpus

luteum hat Iscovesco ein Lipoid „isoliert", dessen besondere Wirkung sich darin äußert, daß es die puerperale Involution des Uterus wesentlich beschleunigt und gleichzeitig die Laktation fördert. Das Lipoid des Ovarium (ohne Corpus luteum) ruft im Gegensatz dazu ein Wachstum des Uterus und eine Verstärkung der Menstruation hervor.

So verlockend diese Untersuchungen sind, so voreilig dünken mich die aus ihnen gezogenen Schlüsse. Ich habe mich lange damit abgemüht, nach dem Schema der Lipoidverarbeitung hergestellte Fraktionen in ihrer Wirkung auf den Blutdruck zu studieren. Es hat sich dabei herausgestellt, daß die gefäßerweiternde Substanz durch Alkohol, Äther, Aceton, Chloroform, Benzol nicht zerstört wird, daß jede der so hergestellten Fraktionen sich aber von der letzten „gereinigten" Fraktion in ihrer Wirkung nicht wesentlich unterscheidet (diese letzte Fraktion dürfte etwa dem Lipoid II. F. b. von Iscovesco entsprechen). Auch die nach vorheriger Reinigung mit Äther durch heiße Alkoholextraktion gewonnene Fraktion besitzt eine ebenso intensive Wirkung auf den Blutdruck und ruft eine ebenso intensive auf die Hyperämie der äußeren und inneren Genitalien und der Nachbarorgane hervor.

Eine spezifische Wirkung der Ovariumextrakte kann m. E. nicht angenommen werden; dies entspricht wohl der Ansicht der meisten Autoren, insbesondere von Popielski, der lebhaft dafür eintritt. Trotzdem verliert damit der Nachweis hyperämisierender Substanzen im Ovarium, Corpus luteum und Uterus nicht an Bedeutung. Wie im Organismus manche Substanzen sehr verbreitet sind und dennoch für gewisse Organe eine bestimmte Bedeutung besitzen (Lipoide für das Nervensystem, Calciumphosphate für den Knochenbau), so glaube ich auch, daß manche Substanzen gerade für die Genitalorgane eine besondere Rolle spielen. Ich habe mir vorgestellt, daß diese Substanzen in dem Ovarium als dem übergeordneten Organ gebildet werden und von hier aus in den Körper gelangen, im Uterus abgelagert und mit dem Menstruationsblut nach außen befördert werden. Nach dem Aufhören der Ovariumfunktion habe ich diese Substanzen in Ovarium und Uterus nicht mehr nachweisen können. In welchem Teile des Ovariums diese Stoffe gebildet werden, muß bis jetzt fraglich bleiben. Es lag wohl am nächsten, an den Follikelapparat zu denken und dies ist auch jetzt noch meine Ansicht. Wenn ich die fraglichen Stoffe in der Follikelflüssigkeit auch nicht nachweisen konnte, so steht der Annahme, daß sie in den Fetten der Membrana granulosa oder der Theca produziert werden, nichts entgegen.

Wir dürfen uns nicht verhehlen, daß alle diese Untersuchungen über ihre ersten Anfänge noch nicht hinaus sind; eine große Schwierigkeit liegt darin, daß die meisten Untersucher mit verschiedenen Extrakten gearbeitet haben. Es wäre deshalb wünschenswert, methodisch vorzugehen. Wie in den meisten Organen, so sind auch im Ovarium und im Uterus Lipoide vorhanden, Stoffe, die für die Funktion des Organs sehr wichtig sind oder an die funktionell wichtige Substanzen gebunden sind. Es muß das Bestreben der Zukunft sein, diese verschiedenen Stoffe voneinander zu unterscheiden und wenn möglich zu isolieren.

IX. Überblick.

Das ganze Material, das zum Verständnis der Brunst und Menstruation zur Verfügung steht, ist jetzt an uns vorbeigezogen. Es ist sehr vielgestaltig und nicht leicht zu übersehen. Die wichtigsten Punkte sind folgende: Brunst und Menstruation — an sich gleichwertige, nur graduell verschiedene Vorgänge — treten bei Tier und Mensch in einem bestimmten Rhythmus auf, dessen Konstanz durch individuelle Schwankungen beeinflußt werden kann. Verschiedene Momente können diesen Rhythmus beschleunigen oder verlangsamen (psychische und physische Ursachen). Ein Rhythmus ist aber unter normalen Verhältnissen immer da. Er äußert sicht recht deutlich in den Umwandlungen der Schleimhaut des Uterus, die in einer nie fehlenden Hyperämie bestehen, gefolgt von partieller Stase, Austritt von Serum und roten Blutkörperchen, in häufigen morphologischen und funktionellen Drüsenveränderungen, die alle nach Aufhören der Menstruation wieder verschwinden. An dem Zustandekommen dieses Rhythmus ist zweifellos das Ovarium in erster Linie beteiligt; ohne Ovarium keine Brunst oder Menstruation. Alles weist darauf hin, daß der Rhythmus durch das Ovarium angegeben wird, und zwar dürften die Vorgänge der Follikelreifung, der Ovulation und der Corpus luteum-Bildung dabei von Bedeutung sein. Ob nun die Ovulation vor der Menstruation, während oder nach derselben sich abspielt — nach den bisherigen Untersuchungen kommen alle diese Möglichkeiten in Betracht —, ob zwischen Ovulation und Menstruation ein präziser ursächlicher Zusammenhang besteht etwa in dem Sinne, daß durch die Ovulation bzw. die Entwicklung des Corpus luteum Brunst- und Menstruationsveränderungen hervorgerufen werden: diese Fragen sind noch nicht einwandfrei gelöst. Ovulation und Menstruation fasse ich als nebeneinander hergehende Vorgänge auf, die oft aufeinder eingestellt sind, ohne daß aber die Menstruation zeitlich von der Ovulation direkt abhängig ist. Eine Unterordnung besteht aber in dem Sinne, daß die im Uterus auftretenden Veränderungen von der Anwesenheit und Funktion des Ovarium überhaupt abhängen. Das Ovarium mit seinem Follikelapparat und ebenso das Corpus luteum enthält Substanzen, die in besonderer Weise gefäßerweiternd wirken und die Blutgerinnung hemmen können. Dieselben Substanzen werden im Uterus und im Menstruationsblut gefunden, solange die Funktion der Ovarien besteht. Ob chemische Stoffe (Arsen, Glykogen, Phosphor, Jod, Calcium, Fermente, Trypsin u. a.), die in der Uterusschleimhaut und im Menstruationsblut sich finden, eine besondere Bedeutung besitzen, ist noch nicht zu übersehen, erscheint aber nicht wahrscheinlich.

Der Vorgang der Brunst und Menstruation, der sich regelmäßig im Bereiche der Genitalien abspielt, bleibt nicht ohne Einfluß auf den allgemeinen Organismus. Ohne genügende wissenschaftliche Daten haben viele Autoren eine gesetzmäßige Einwirkung in der Weise feststellen wollen, daß eine Erhöhung verschiedener Funktionen des Körpers vor der Menstruation und eine Abnahme derselben Funktionen während

und nach der Menstruation zustande kommt. Derartige Veränderungen sind beim Tier, soweit sie überhaupt untersucht worden sind, einwandfrei nicht nachzuweisen. Beim Menschen ist eine derartige Gesetzmäßigkeit nicht vorhanden. Es ist zwar richtig, daß durch die Menstruation der Puls, die Temperatur, die Muskelkraft, der Stoffwechsel, die Zahlen der roten und weißen Blutkörperchen im allgemeinen beeinflußt zu werden scheinen. Dies ist aber nicht immer der Fall und findet nicht stets in gleichem Sinne statt: in manchen Fällen ist ein Anstieg dieser Faktoren, in anderen ein Abfall während der Menstruation zu beobachten, in noch anderen endlich findet gar keine Beeinflussung statt oder in ganz ungleichmäßiger Weise. Derartige Schwankungen kommen ferner auch außerhalb der Menstruation vor. Ein wellenförmiges Auf- und Absteigen der Körperfunktionen des Weibes unter dem Einfluß der Menstruation ist nicht erwiesen und einstweilen abzulehnen. Die Zeit der Menstruation ist für manche Frau zweifellos eine Periode geringerer Leistungsfähigkeit, in deren Verlauf die eine oder andere der genannten Funktionen eine Verlangsamung erfahren oder auch manchmal in die Höhe schnellen kann. Gewisse zahlenmäßige Veränderungen unter den weißen Blutkörperchen, die im Verlauf der Menstruation häufiger als bisher bekannt werden, weisen darauf hin, daß hier innersekretorische Vorgänge sich abspielen: Neigung zur Leukocytose, zur relativen Lymphocytose, zur Erhöhung der eosinophilen, zuweilen auch der mononucleären Elemente sind in dieser Weise zu deuten. Aber auch hierin besteht keine Gesetzmäßigkeit. Es gibt eben keine Veränderung in dem Allgemeinorganismus, die unter dem Einfluß der Menstruation regelmäßig zustande kommt und sich in einer nachweisbaren Störung von Körperfunktionen bemerkbar macht.

Überall tritt uns die Bedeutung des Ovarium für die im Uterus sich abspielenden Veränderungen entgegen. Ohne Ovarium keine Menstruation. Diese Tatsache, die ältere Untersuchungen schon bewiesen hatten, ist durch die neuesten voll und ganz bestätigt worden. Die Entfernung der Ovarien bei Tier und Mensch hat ein Aufhören der Brunst und Menstruation zur Folge. Es finden sich jedoch in der Literatur auch Angaben, die diesen Satz in Zweifel ziehen. Über die betreffenden Beobachtungen bei Tieren s. S. 469. Die vereinzelten Angaben in der z. T. älteren Literatur, daß auch nach Entfernung beider Ovarien die Menstruation noch weiterbestehen kann (Pfister in 12 Proz. der Fälle) können nicht als erwiesen gelten. Auch die neuere Arbeit von Gellhorn ist nicht überzeugend; Palmer Findley berichtete vor kurzem über einen ähnlichen Fall, in dem trotz Entfernung beider Ovarien die Menstruation weiter bestand; er hebt aber hervor, daß das Fehlen anderweitigen Ovarialgewebes im Organismus nicht einwandfrei bewiesen ist. Es wird sich wohl immer um unvollständige Kastration, Belassung eines Ovarialrestes, handeln, dies ist besonders bei der Operation entzündlicher Adnexerkrankung zu berücksichtigen, außerdem ist die Anwesenheit eines dritten Ovariums in Erwägung zu ziehen. Der zurückgebliebene Ovarialrest braucht nicht besonders groß zu sein, um später-

hin regelmäßige und sogar reichliche Menstruation zu ermöglichen. In einem solchen Falle, in dem weniger als $^1/_4$ Ovarium zurückblieb, habe ich regelmäßige, vierwöchentliche Menstruationen auftreten sehen, die 5 Jahre nach der Operation derart profus und langdauernd waren, daß aus diesem Grunde eine Behandlung nötig wurde (Beschreibung des Falles im Arch. f. Gynäk. **97.** S. 445). Neuerdings hat nun Halban die ausschließliche Bedeutung des Ovariums für das Zustandekommen der Menstruation in Zweifel gezogen. Nach Kastration von Fröschen hat er im nächstfolgenden Brunstzeitraum die typischen Brunstveränderungen, wenn auch in geringerem Maße, auftreten sehen. Daraus schließt er, daß zum Auftreten der Brunst die Anwesenheit der Ovarien nicht unbedingt notwendig ist, daß zweifellos zur vollen Ausbildung der Brunstveränderungen die Keimdrüse notwendig ist, daß sie dabei jedoch nur eine „protektive“ Wirkung besitzt. Es erscheint ihm denkbar, daß die Menstruationswelle nicht vom Ovarium, sondern von ganz anderen Momenten ausgelöst wird, daß aber die vom Ovarium an den Organismus abgegebenen Stoffe notwendig sind, damit die von andersher ausgelöste Welle voll zum Ausdruck komme. Über die primäre Ursache für dieses zyklische Auftreten der Welle ist bis jetzt nichts bekannt. Die tatsächliche Beobachtung von Halban kann ich bestätigen. Bei einem Hunde, der im Laufe des Herbstes kastriert worden war, dessen vollständige Kastration durch spätere Sektion nachgewiesen wurde, habe ich im folgenden Frühjahr Brunstveränderungen im Bereiche der äußeren Genitalien auftreten sehen. Es ist ferner richtig, daß nach vollständiger Kastration beim Menschen gewisse zyklische Veränderungen eine Zeitlang nach der Operation beobachtet werden können. Hierher gehört z. B. die Frage der sog. Pseudomenstruation, d. h. jener Blutung, die nach Operationen an den Adnexen beobachtet wird und von älteren Autoren (Olshausen, Gusserow) auf Gefäßunterbindung und konsekutive Hyperämie zurückgeführt wurde, von neueren aber (Ißmer, Pychlau, Neu) als richtige menstruelle Blutung gedeutet wird. Nach der Entfernung beider Ovarien habe ich solche Blutungen einige Tage nach der Operation nicht so selten auftreten sehen, jedoch nur in den Fällen, in denen nicht länger als 12 bis 14 Tage vor der nächstfolgenden Periode operiert worden war. Diese Blutung, die sich später nicht mehr wiederholte, möchte ich als die letzte menstruelle ansprechen, für deren Zustandekommen die nötigen Substanzen durch das Ovarium in den Organismus bzw. den Uterus schon abgegeben worden waren zu der Zeit, als die Operation erfolgte. An dem Rhythmus der Menstruation, der vom Ovarium angegeben wird, sind noch andere Organe, und zwar insbesondere innersekretorische Drüsen, beteiligt. Wir sehen zur Zeit der Menstruation eine Vergrößerung der Schilddrüse und der Nebennierenrinde, vielleicht auch der Hypophysis als Ausdruck dieser Beteiligung. Dieser Rhythmus spielt sich in den genannten Organen wohl noch eine Zeitlang nach der Entfernung der Ovarien ab. Dies konnte ich an dem Auftreten der ersten „Ausfallserscheinungen“ nachweisen, die ursprünglich noch regelmäßig erfolgen (Arch. f. Gynäk. **97**); einige Zeit nach

der Kastration hört der Rhythmus auf und die Ausfallserscheinungen setzen häufiger ein. In ähnlicher Weise fasse ich die erwähnte Blutung nach Kastration auf: sie tritt noch auf, weil die nötigen Substanzen durch das Ovarium vor der Operation schon ausgeschieden worden waren, sie kommt zu dem Zeitpunkt der fälligen Periode zustande, trotzdem das Ovarium fehlt, weil der ursprünglich durch das Ovarium angegebene Rhythmus in den anderen innersekretorischen Drüsen noch eine Zeitlang anhält. Es kommt aber späterhin eine weitere Menstruation nicht mehr vor, weil von den jetzt fehlenden Ovarien die nötigen Substanzen nicht mehr ausgeschieden werden und in der Schleimhaut des Uterus regressive Vorgänge sich schon abspielen (Sokoloff). Selbst wenn die Periode noch ein zweites oder drittes Mal oder noch häufiger nach der Operation eintreten sollte, würde ich die gegebene Deutung für richtig halten und sie dahin erweitern, daß die Gruppe der innersekretorischen Drüsen, die an dem durch das Ovarium ausgelösten Rhythmus teilnahmen, bis zu einem gewissen Grade selbständig Substanzen produzieren können, die, wie sonst aus dem Ovarium hervorgegangene, imstande sind, menstruelle Veränderungen hervorzurufen. So dürfte auch das Auftreten der Brunsterscheinungen zur fälligen Brunstperiode bei den kastrierten Fröschen von Halban, in den Fällen von v. Winiwarter und Sainmont und bei meiner kastrierten Hündin aufzufassen sein. Dabei bleibt aber noch zu bedenken, daß diese Fälle große Ausnahmen vorstellen. Auch Bidel pflichtet, wie ich in seinem eben erschienenen 2. Band sehe, der Auffassung von Halban nicht bei; er betont, daß für das erste Auftreten der Brunst in der Pubertät das Vorhandensein der Keimdrüsen unerläßlich ist, daß es aber durchaus verständlich erscheint, wenn eine einmal „gebahnte Funktion auch nach Wegfall des auslösenden Agens“ noch eine Zeitlang fortbestehen kann. Die Beobachtungen von Halban und mir sprechen also nicht gegen die Bedeutung der Ovarien, sondern dafür, daß an den zyklischen Veränderungen, die von den Ovarien ausgelöst werden, nicht diese Organe allein, sondern auch andere Drüsen beteiligt sind. Eine gewisse Stütze findet diese Anschauung übrigens in dem Nachweis, daß gefäßerweiternde Substanzen — und solche sind bei der Menstruation in erster Linie beteiligt — allgemein in den innersekretorischen Drüsen vorkommen. Die Bedeutung des Ovariums für das Auftreten von Brunst und Menstruation wird nur dann in Frage gestellt sein, wenn einwandfrei bei Tier oder Mensch nach vollständiger und möglichst frühzeitig ausgeführter Kastration in einer Mehrzahl von Fällen ein Weiterbestehen der zyklischen Brunst- oder Menstruationsveränderungen auf lange Zeit hinaus noch beobachtet werden sollte. Dies ist bis jetzt nicht der Fall. Bis dahin gilt der Satz zu Recht, daß es ohne Ovarium weder Brunst noch Menstruation gibt.

X. Klinischer Verlauf der Menstruation.

Bevor wir aus den vielseitigen Untersuchungen über das Wesen der Menstruation praktische Folgerungen ziehen und sie zu einer Theorie der Menstruation verdichten, erscheint es nötig, den klinischen Ver-

lauf dieses Vorganges zu skizzieren. Brunst und Menstruation treten nicht plötzlich von einem Tag auf den anderen ein, sondern bereiten sich allmählich innerhalb weniger Tage vor; ist der Blutabgang nach außen erfolgt und tritt keine Gravidität ein, dann bilden sich alle Veränderungen rasch wieder zurück. Das Tier fällt in dieser Zeit durch sein aufgeregtes Wesen, seine Unruhe, Lebhaftigkeit, verminderte Freßlust auf; die Geschlechter suchen sich auf und in beiden besteht eine hohe Spannung. Im Bereiche der äußeren Genitalien tritt die bekannte Rötung und Schwellung auf. Am Ende dieses Prooestrum, das bei vielen Tieren durch einen Blutabgang charakterisiert ist, tritt der Oestrus, die Zeit des erhöhten Geschlechtstriebes auf, während deren die Paarung erfolgt. Darauf folgt ein Stadium der Ruhe. Auch beim Weibe leiten sich diese Vorgänge ganz allmählich ein. Wenige Tage vor Beginn der Menstruation besteht ein eigentümliches Gefühl, teils Müdigkeit, teils geringe Aufgeregtheit, mit leichten Kopfschmerzen und vasomotorischen Erscheinungen lokale Beschwerden anfangs unbestimmter Art, dann ziehende Schmerzen im Kreuz und Unterleib, mit Gefühl von Völle, Schwere und dumpfem Schmerz in den abhängigen Teilen. Mit Eintritt der Blutung kommt oft ein Gefühl der Erleichterung, zuweilen nehmen aber die Beschwerden noch zu oder treten jetzt erst auf, besitzen dann allerdings einen anderen Charakter. Mit dem Ende der Periode verschwinden alle Symptome meistens rasch; nur in wenigen Fällen dauern sie noch einige Tage an oder treten erst neu auf. Nach Schröter, Havelock Ellis, Tobler ist der Geschlechtstrieb zur Zeit der Periode erhöht, und zwar bald vor, bald nach derselben.

Die Allgemeinerscheinungen sind zum Teil vasomotorischer Natur: geringe Wallungen, Röte und Blässe des Gesichtes, kurzdauernde Schweißausbrüche, leichte Parästhesien, Herzklopfen, Schwindelgefühl, manchmal erhöhte Speichelsekretion, Beschwerden von seiten des Magens, Appetitlosigkeit, Brechreiz, Erbrechen; von seiten des Darmes sind Blähungen, Obstipation oder Durchfall, von seiten der Blase häufiger Drang zum Wasserlassen im allgemeinen nicht selten. Die lokalen Beschwerden spielen sich hauptsächlich im Bereiche des Abdomens und der Genitalorgane ab und werden meistens als lästige Kreuzschmerzen, die in die Schenkel- und Leistengegend ausstrahlen, empfunden. Im Bereiche der äußeren Genitalien entwickelt sich eine geringe Rötung, mit einem Gefühl von Wärme und mit mäßiger Schleimsekretion. Psychische Veränderungen sind sehr häufig und stehen vielfach im Vordergrund. Sie äußern sich entweder in der Art einer depressiven Stimmung, Mutlosigkeit, Unlust zur Arbeit oder leichter Ermüdbarkeit, erschwerter Auffassungsfähigkeit, Unmöglichkeit, Gedanken und Aufmerksamkeit zu konzentrieren. Dazu kommen die Zeichen erhöhter Reizbarkeit von seiten des Nervensystems, erhöhte Reizbarkeit körperlicher und geistiger Art. Manche Organe, wie die Brustdrüse und Schilddrüse, zeigen eine deutliche Schwellung, erstere manchmal eine starke Spannung und Empfindlichkeit, zuweilen mit einer geringen Sekretion seröser Flüssigkeit. Dieser allgemeine Zustand wird am besten als eine Art

„Unwohlsein" charakterisiert, dessen einzelne Phasen in großem Maße variieren. Wenn die Erscheinungen etwas intensiver auftreten, dann gleichen sie wohl dem Bilde einer leichten Intoxikation (Abgeschlagenheit, Erbrechen, Urticaria usw.). Neuerdings bezeichnet P. Mathes die Menstruation als „das Urbild des asthenischen Anfalles". Wenn er sich dabei auf die Lehre der „Wellenbewegung" stützt, kann ich ihm heute hierin nicht mehr folgen. Aber auch ohne diese Stütze ist seine Auffassung sehr plausibel. In einer geringen Zahl von Fällen besteht ein Gefühl von erhöhter Leistungsfähigkeit, geistiger Frische, ein Bedürfnis nach besonderer Betätigung. Mit dem Beginn der Blutung tritt manchmal schlagartig eine wesentliche Besserung der allgemeinen und lokalen Beschwerden ein, in anderen Fällen dauert aber der Zustand noch an und kehrt erst am Ende der Menstruation oder kurz darauf zur Norm zurück. Etwas anderes bedeuten die Fälle, in denen erst mit Eintritt der Blutung oder kurz zuvor lokale Beschwerden vorhanden sind, die als krampfartige beschrieben werden und einen Teil oder die ganze Zeit der Menstruation andauern.

Die Beschwerden der Menstruation sind nicht gleichwertig; neben lokalen Empfindungen im Bereiche des Abdomens oder der Genitalien bestehen allgemeine Veränderungen vasomotorischer oder nervöser Art und eine Beeinflussung der Psyche. Es ist außerordentlich schwierig, anzugeben, wieviel Frauen unter den Menstruationsvorgängen leiden und in welcher Weise sie in ihren körperlichen und geistigen Fähigkeiten beschränkt sind. Es braucht nicht besonders hervorgehoben zu werden, daß die Art, wie die Frau auf die Menstruation reagiert, von ihrer Körperbeschaffenheit, ihrer geistigen Entwicklung und ihrer sozialen Lage abhängig ist. Aber auch abgesehen von diesen Momenten ist der Einfluß der Menstruation auf den Organismus sehr wechselnd. Nicht nur bei verschiedenen, auch bei derselben Frau bestehen häufige Variationen sowohl im Verlauf des Lebens überhaupt, als auch unter den einzelnen Menstruationen. Es ist häufig so, daß die allgemeinen Veränderungen, insbesondere auch diejenigen der Psyche, eher während des Praemenstruum und die lokalen im Verlauf der Menstruation auftreten. Auch vom klinischen Standpunkt aus ist ein wellenförmiger Verlauf der Symptome nicht nachweisbar. Dies hebt M. Tobler mit Recht hervor. Der Zustand des Unwohlseins kann vielleicht als eine langsam zunehmende Depression bezeichnet werden, die kurz vor oder während der Menstruation ihr Maximum erreicht, um nach ihrem Ende rasch wieder zur Norm zurückzukehren. Im allgemeinen ist die Dauer dieses Zustandes auf einige Stunden oder wenige Tage beschränkt. Nach einer Gesetzmäßigkeit dieser Erscheinungen wird man umsonst suchen: die erhöhte Erregbarkeit ist bald vor, bald während der Menstruation vorhanden, die stärkere Schmerzhaftigkeit bald vor, während oder nachher nachweisbar. Das individuelle Moment steht bei diesem ganzen Vorgange sehr auffällig im Vordergrund. Unter solchen Verhältnissen ist es schwer, zahlenmäßig anzugeben, wie viele Frauen unter der Menstruation leiden. Zur Beurteilung dieser Frage steht immerhin eine ganze Anzahl von Fällen zur Ver-

fügung: Brierre de Boismont hat als erster diese Frage verfolgt und fand unter 360 Frauen 82 (rund 23 Proz.) völlig beschwerdefrei, M. Jacobi unter 268 94 = 33 Proz., Schäffer unter 220 Virgines 62 = 28,1 Proz. Nach den Beobachtungen von M. Tobler sind von 1020 Frauen nur 15 Proz. vollständig beschwerdenfrei, 6,9 Proz. geben eine Erhöhung des Wohlbefindens und der Leistungsfähigkeit an, alle anderen leiden unter Störungen des körperlichen oder geistigen Befindens. Aus diesen Zahlen ergibt sich, daß von im ganzen 1868 Frauen 26,5 Proz. vollständig beschwerdenfrei sind. Wenn aber diejenigen Frauen berücksichtigt werden, die wohl leichte Beschwerden haben, aber ihrer Beschäftigung nachgehen können, verschiebt sich das Zahlenverhältnis wesentlich. Leider hat nur M. Jacobi eine entsprechende Zahl, nämlich 59 Proz., angegeben. Unter 100 ohne Auswahl daraufhin untersuchten Patientinnen unserer poliklinischen Sprechstunde (ohne Berücksichtigung des Genitalleidens) gaben 59 an, unter der Menstruation nur wenig oder gar nicht zu leiden und in ihrer körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit kaum herabgesetzt zu sein, 32 mußten 1 oder 2 Tage während, nur selten vor der Menstruation das Bett hüten; die anderen waren in ihren geistigen und körperlichen Fähigkeiten mehr oder weniger beschränkt. Diese Zahl entspricht derjenigen von M. Jacobi; Brierre de Boismont, Schäffer und Tobler haben leider entsprechende Zahlen nicht mitgeteilt. Wenn wir aber ihre obigen Zahlen mit in Rechnung ziehen — in Wirklichkeit müßte natürlich die Zahl der nur wenig leidenden Frauen größer sein als der ganz beschwerdenfreien — dann erhalten wir 39 Proz. von 1968 Frauen, die ganz beschwerdenfrei sind oder wenigstens in der Leistung ihrer Arbeit nicht wesentlich gehindert sind. In Wirklichkeit wurde diese Zahl noch höher sein, wenn wir das entsprechende Material von den eben zitierten Autoren besäßen. Die Mehrzahl unserer poliklinischen Patientinnen stammt aus den niedrigen Schichten der Bevölkerung von Stadt und Land. Wenn ich es auch statistisch nicht nachweisen kann, so habe ich doch den bestimmten Eindruck, daß die Frau vom Lande weniger unter der Menstruation leidet und nicht so häufig in ihrer Tätigkeit gehemmt wird, als die Frau aus der Stadt. Eine ganz ähnliche Auffassung finde ich auch bei M. Jacobi; sie gibt an, daß diejenigen Frauen, die geistig oder körperlich arbeiten, bzw. arbeiten müssen, weniger unter der Menstruation leiden.

Der völlig oder ganz schmerzlose Verlauf der Menstruation darf wohl als das normale physiologische Verhalten angesehen werden. Mit zunehmender „Kultur“ nimmt die Widerstandsfähigkeit des Körpers physischen Einflüssen gegenüber ab, und auf diese Art ist wohl die erhöhte Schmerzhaftigkeit in den oberen Schichten der Bevölkerung zu erklären. Deshalb darf Maria Tobler ihre interessante Arbeit wohl mit den Worten schließen: „Es ist die Folge einer Degeneration im Sinne einerseits einer verschlechterten Konstitution, anderseits einer unrichtigen Lebensweise, die verursachen, daß die vermehrten Stoffwechselprodukte, die durch den periodischen Reiz vom Genitalsystem her gebildet werden, statt zugunsten des Körpers gleichmäßig ausgenutzt zu werden, als toxisch empfunden werden. Denn nicht nur hat

eine große Anzahl von Frauen ihre Menstruationsstörungen erst nach längerer beschwerdenfreier Zeit erworben, sondern eine nicht geringe Zahl hat niemals an Beschwerden gelitten, und bei einer auch nicht zu vernachlässigenden Zahl wird die Menstruationszeit sogar subjektiv, als eine Periode erhöhter vitaler Energie empfunden, wie man es ja in der Tat theoretisch verlangen müßte von einer Periode, in der der Körper der Möglichkeit entgegen geht, ein neues Wesen in sich zu bilden und zu entwickeln."

XI. Theorie der Menstruation.

Die Theorie von Pflüger über das Wesen der Menstruation hat lange Zeit das Feld beherrscht. Nicht Reifung und Wachstum des Graafschen Follikels, sondern „das fortwährende Wachstum von Zellen im Eierstock" strebt nach Pflüger, eine Vergrößerung, d. h. eine Schwellung des Organs (Uterus) zu erzeugen. „Da nun diese Zellen in einer so derben Masse liegen, so begreift es sich, daß die Nervenfasern, die in dem gespannten Parenchym verlaufen, einer kontinuierlichen Reizung ausgesetzt sind, wie dies auch in freilich stärkerem Maße in allen durch Entzündung geschwellten Teilen der Fall ist. Sobald nun jene Reizung eine Zeitlang gedauert, d. h. wann bei dem gegebenen Zustande der Erregbarkeit des menschlichen Rückenmarkes die Summe der fortdauernden kleinen Reizungen einen gewissen Wert erreicht hat, erfolgt der reflektorische Ausschlag als gewaltige Blutkongestion nach den Genitalien, während die Arterien anderer Körperteile verengert erscheinen, worauf das Erblassen der Hände und des Gesichtes hindeutet . . . Jene mächtige längere Zeit andauernde Blutüberflutung bringt nun rasch die menstrualen Veränderungen des Uterus und das Reifen der größeren Follikel zustande. Es erfolgt die Blutung, die entweder durch die Abstoßung der Schleimhautoberfläche oder durch Muskelcontraction des Uterus eingeleitet wird. Während oder nach dem Blutfluß der Gebärmutter öffnet sich das Graafsche Bläschen, um das Ovulum durch ein ganz feines Loch, ohne Blutung austreten zu lassen. Wir sehen also in der Blutung und Eilösung zwei durch dieselbe Ursache bedingte Phänomene, nämlich durch die menstruale Kongestion. Die Konstanz der Periodizität der letzteren ist aber darin begründet, daß die so schwache Erregung der Ovarialnerven eine bestimmte Zeit lang arbeiten muß, bis diejenige Höhe der Reflexspannung im Rückenmark aufgehäuft ist, die erst den Ausschlag hervorbringt. Bei dem Zustande dynamischen Gleichgewichtes, das allen Organen des Körpers zukommt, werden auch die Ovarien täglich eine bestimmte Summe von Reizungen dem zentralen Nervensystem zuführen, woraus die Konstanz der Perioden mit Notwendigkeit sich ableiten läßt." Ich habe die Theorie Pflügers ausführlich wiedergegeben, teils weil sie häufig nicht ganz richtig aufgefaßt wird, teils weil wir sie später verwerten können. Eine experimentelle Stütze derselben wurde durch Straßmann versucht, der nach Einspritzung von Glycerin und Gelatine in den Eierstock der Hündin brunstähnliche Veränderungen im Bereiche der Genitalien auf-

treten sah. Cohnstein nimmt auf Grund von Untersuchungen, die er nach manueller Kompression der Ovarien ausgeführt hat, an, daß erst eine Summe von Reizen auf das Ovarium die Veränderungen im Uterus auslöst. Aus seinen Untersuchungen können wir jedoch höchstens entnehmen, daß mechanische Reize in Uterus und Ovarien den Eintritt der Menstruation beschleunigen. Die Experimente von Straßmann anderseits zeigen, daß Veränderungen, die den entzündlichen bis zu einem gewissen Grade gleichen, einen hyperämischen Zustand in dem Uterus hervorrufen können. Gegen die Hypothese von Pflüger wandten sich besonders Löwenhardt und Sigismund, die teils auf Grund von Berechnungen, teils von Beobachtungen zu dem Schlusse kamen, daß nicht, wie Pflüger meinte, das Ei der letzten, sondern der ausgebliebenen Menstruation befruchtet wird. Der Eintritt der Menstruation sei also das Zeichen, daß eine Gelegenheit zur Befruchtung nicht benutzt worden sei, die Menstruation stellt mithin einen Abortus des Eies vor. Mit Recht erwidert J. Veit, daß diese Theorie voraussetzt, daß ausnahmslos die Ovulation der Menstruation vorhergeht. Ältere und neuere Untersuchungen zeigen aber, daß dies nicht immer der Fall ist. Nach Veit bedingt das Heranwachsen des Graafschen Follikels allein den Reiz, der die menstruale Veränderung der Uterusschleimhaut auslöst. Aus den Angaben von Löwenhardt, Feoktistow, Chazan u. a. geht hervor, daß die günstigeren Aussichten für den Eintritt einer Konzeption bald nach dem Aufhören der Menstrualblutung vorhanden sind, eine Tatsache, die den Jüdinnen bekannt und von ihnen auch befolgt wird. Es ist beachtenswert, daß diese empirischen Ergebnisse durch manche neueste Untersuchungen, nach denen z. B. die Ovulation während oder nach der Menstruation erfolgt, eine Bestätigung erfahren. Von diesem Standpunkte aus läßt sich also eine deutliche Beziehung zwischen Menstruation und Befruchtung in der Weise erkennen, daß die letztere mit ziemlich großer Wahrscheinlichkeit an die Vorgänge der Menstruation sich anschließt. Trotzdem läßt sich aber daraus zur Klärung des Wesens der Menstruation noch nicht viel folgern.

Ganz neue Ausblicke brachten die bekannten Versuche über das Verhältnis des Uterus und der Ovarien zu dem Nervensystem. Goltz, Freusberg, Ewald haben gezeigt, daß trotz Durchtrennung des Rückenmarkes Konzeption und Geburt erfolgen kann. Rein hat später den Uterus aus allen seinen nervösen Verbindungen (auch den sympathischen) herausgelöst und trotzdem die Geburt auftreten sehen. Jung bestreitet allerdings mit Recht die Bedeutung dieser Versuche und beweist, daß eine vollständige Auslösung des Uterus aus allen Nervenverbindungen nicht möglich ist. Die Folgerungen von Rein werden durch diese Arbeit sehr erschüttert. Einen wesentlichen Fortschrittt bedeuten aber die Transplantationsversuche, die von Knauer, Halban u. a. vorgenommen wurden. Es geht aus ihnen hervor, daß ein aus seiner normalen Lage entferntes und an eine andere Stelle implantiertes Ovarium imstande ist, weiter zu funktionieren, Menstruation und sogar Schwangerschaft zu ermöglichen. Besonders gewichtig ist das Beweis-

material von Halban. Auch nach Transplantation des Ovariums blieb bei seinen Affen die Menstruation bestehen, hörte aber nach Entfernung des transplantierten Ovariums auf. Die Menstruation ist also von der Anwesenheit des Ovariums abhängig. Die Folgerung von Halban selbst, daß „diese Versuche gegen die Richtigkeit von Pflügers Theorie sprechen“, kann ich nicht unbedingt anerkennen. Wir müssen doch annehmen, daß das transplantierte Organ, das einheilt, nicht nur Blutgefäße, sondern auch Nerven neu bildet, wie wir das ja von transplantierten Hautteilen wissen. Eine Wirkung im Sinne der Pflügerschen Theorie wäre auch am transplantierten Organ nicht ausgeschlossen, da ja ein Weiterwachsen der Follikel stattfindet. Und wenn Halban meint, daß diese Erklärung gezwungen wäre und unnatürlich, „da wir ja namentlich bei transplantierten Ovarien nicht übersehen, auf welchem Wege der mechanische Reiz des wachsenden Follikels gerade zum Uterus gelangen sollte“, so wäre darauf zu antworten, daß der Weg derselbe sein dürfte, als wenn das Ovarium noch an seiner normalen Stätte säße. Es ist eben hier die Zugehörigkeit der beiden Organe Ovarium und Uterus zu bedenken. Von diesem Standpunkte aus haben Ricker und Dahlmann vollständig recht, wenn sie in den Transplantationsversuchen einen Beweis der Unabhängigkeit des Ovarium vom Nervensystem nicht erblicken. Auch nach meiner Ansicht beweisen diese Experimente nur die Selbständigkeit des Ovarium insofern, als seine Funktion an eine bestimmte Lokalisation dieses Organs nicht gebunden ist, sie beweisen aber in erster Linie die Bedeutung des Ovarium für die Menstruation, da nach der Entfernung des transplantierten Organs diese aufhört.

Es ist schwer, in allen diesen Fragen sich von einer vorgefaßten Meinung freizuhalten, und wenn man schon Zweifel an den bisherigen Anschauungen hegt, der subjektiven Wirkung neuer Ausblicke zu entgehen. Ich glaube, daß deshalb die Theorie von L. Fraenkel über die Bedeutung des Corpus luteum von vielen mit Freude begrüßt worden ist und im Laufe der Zeit viel mehr Anhänger gefunden hat, als dies aus der Literatur hervorgeht. Trotz vielfacher Einwände gegen den ersten Teil seines Corpus luteum-Gesetzes — die Bedeutung des Corpus luteum für die Einbettung des befruchteten Eies — halte ich dieses Gesetz immer noch für sehr wahrscheinlich und soweit erwiesen, als es nach Lage der Dinge zurzeit möglich ist. Man muß zugeben, daß es als eine logische Folge erscheint, wie Fraenkel ausführt, die Bedeutung des Corpus luteum auch auf die Herbeiführung der prämenstruellen Veränderungen auszudehnen. Die hierfür zur Verfügung stehenden Experimente sind allerdings nicht ganz einwandfrei. Wenn Fraenkel bei seinen Patientinnen nach Ausbrennung des Corpus luteum oder des sprungreifen Follikels die nächstfolgende Menstruation hat ausbleiben oder „überschlagen“ werden sehen, so dürfte dies ein gewichtiges Argument für seine Auffassung sein, vorausgesetzt, daß die von ihm mitgeteilten Zahlen etwas einheitlicher wären. Abgesehen davon, daß die nach der Operation eintretende Blutung nicht mit Sicherheit als nichtmenstruelle angesprochen werden kann, so müssen doch die ziemlich

weit auseinanderstehenden Abstände, nach denen die Periode tatsächlich eintrat, etwas auffallend erscheinen. Die nach der „überschlagenen" eingetretene Menstruation fiel nämlich in die Zeit der 4. bis $13^1/_2$. Woche von der Menstruation aus gerechnet. Die Abweichungen sind also etwas zu groß. Weniger wichtig erscheint mir der u. a. von Halban gemachte Einwand, daß nicht immer nur das Corpus luteum, sondern auch der sprungfertige Follikel ausgebrannt worden sei. In ihm sind ja schon die ersten auf die Corpus luteum-Entwicklung hinzielenden Veränderungen vorhanden, und es stünde nichts im Wege, sie im Sinne von Fraenkel zu verwerten. Dagegen ist die Vorbedingung für die Richtigkeit der Ansicht von Fraenkel, daß die Ovulation der Menstruation immer vorausgeht. Tatsächlich schließt Fraenkel aus seinen Beobachtungen, daß „durchschnittlich zirka 19 Tage nach Beginn der Menstruation ein Follikel platzt, etwa 8 Tage später der gelbe Körper auf der Höhe seiner Entwicklung steht, mit Beginn der neuen Menstruation sich zurückbildet und am Ende der Menstruation verschwunden ist." Wir haben früher gesehen, daß hiervon nicht wenige Ausnahmen bestehen und daß wir dem Zeitraum der Entstehung des Corpus luteum weitere Grenzen anweisen müssen. Trotzdem die Theorie von L. Fraenkel vielfache Zustimmung erfahren hat (Villemin, Jardry, Ancel und Bouin u. a.), kann sie noch nicht als erwiesen gelten, weder für die Menstruation noch für die tierische Brunst. (Auf letztere hat ja L. Fraenkel seine Untersuchungen nicht ausgedehnt.) Auch das Auftreten der sog. Pseudomenstruation (s. oben) spricht einigermaßen gegen die Bedeutung des Corpus luteum für das Zustandekommen der Menstruation. Interessante Untersuchungen hat im Laufe der letzten Jahre L. Loeb veröffentlicht, aus denen hervorgeht, daß das Corpus luteum einen hemmenden Einfluß auf die Ruptur des reifen Follikels ausübte. Schon vor längerer Zeit hatte Prenant wohl als erster die Vermutung ausgesprochen, daß das Corpus luteum die Ovulation während der Schwangerschaft und außerhalb der Brunstzeit hemmt. Loeb präzisiert diese Vermutung und seine ursprünglichen Versuche dahin, daß das Corpus luteum die Ovulation in der Weise hemmt, daß die Ruptur des Follikels verhindert wird. Die Reifung des Follikels selbst wird durch die Anwesenheit des Corpus luteum nicht beeinflußt, durch Entfernung des Corpus luteum wird aber die Ruptur des Follikels beschleunigt; möglicherweise übt die Exstirpation des Corpus luteum auch einen aktivierenden Einfluß auf die Follikelreife aus. Für den Vorgang der Menstruation läßt sich daraus jedoch keine Folgerung ziehen, solange das Verhältnis der Ovulation zur Menstruation nicht im Sinne einer Abhängigkeit der letzteren einwandfrei nachgewiesen ist. Insofern könnten aber die Versuche von L. Loeb eine Bedeutung für die Entstehung der Brunsterscheinung beanspruchen, als sie zeigen, daß nach Entfernung des Corpus luteum die Vorbereitungen zur Einidation, d. h. die deciduale Umwandlung der Uterusschleimhaut nicht zustande kommt. Diese gehören aber gewissermaßen zu den während der Brunst sich abspielenden Schleimhautveränderungen bzw. sind eine Weiterführung der letzteren. Diese Ver-

suche von L. Loeb, die allerdings nur für Kaninchen und Meerschweinchen gelten, scheinen also die Theorie von L. Fraenkel über die Bedeutung des Corpus luteum für die Menstruation zu stützen. Nun gehören aber diese Tiere nach Aucel und Bouin zu einer Gruppe, deren Mitglieder im allgemeinen keine spontane Ovulation besitzen, bei denen vielmehr auf der Höhe der Brunst das Platzen des reifen Follikels durch die Kohabitation hervorgerufen wird. Das Corpus luteum kann also — da es noch nicht vorhanden — die in der Brunst zustande gekommenen Schleimhautveränderungen nicht erzeugt haben. Wohl kommt es später in Betracht, nämlich zur Umwandlung der genannten Veränderungen in den eigentlich decidualen Zustand. Für die Entstehung der im Verlaufe der Brunst sich vollziehenden Veränderungen der Uterusschleimhaut geben die Untersuchungen von L. Loeb aber keine neuen Anhaltspunkte.

So gut wie alle Autoren, die in den letzten Jahren über die Funktion der Ovarien gearbeitet haben, setzen voraus, daß dieses Organ ein innersekretorisches ist, d. h. bestimmte Substanzen bildet, sie in das Blut abgibt und so gewisse Veränderungen im Organismus und insbesondere im Uterus auslöst. Trotzdem ich diese Auffassung nach klinischen und experimentellen Verhältnissen für richtig halte, in ihr augenblicklich sogar die aussichtsreichste Theorie erblicke, muß ich doch zugeben, daß sie zahlreiche Lücken aufweist und in einwandfreier Weise nicht feststeht. „Es spricht eben viel dafür“: das Fehlen eines Ausführungsganges des Ovarium, das Auftreten bestimmter Veränderungen im Körper und in den Genitalien nachdem die Ovulation begonnen hat, das Ausbleiben dieser Veränderungen und das Auftreten neuer Störungen, wenn das Organ entfernt ist oder seine Funktion eingestellt hat, die Transplantations- und Implantationsversuche, die experimentellen und therapeutischen Wirkungen der aus den Ovarien gewonnenen Substrate, die nach der Röntgenbestrahlung festgestellten Veränderungen im Organ selbst und dem von ihm abhängigen Uterus und endlich das anderen innersekretorischen Drüsen analoge Verhalten: Alles dies weist darauf hin, daß das Organ primär diese Veränderungen hervorruft, und zwar in der Weise, daß es gewisse Substanzen in das Blut abgibt, die an die Peripherie des Körpers gelangen und hier ihre Wirkung ausüben können. Niemand hat aber bis jetzt diese Substanzen in dem kreisenden Blut nachweisen können, niemand festgestellt, daß sie etwa in der Spermatikalvene zu finden sind (vgl. Adrenalin und Nebennierenfunktion). Über diesen Mangel müssen wir uns klar sein. Trotzdem behält diese Theorie augenblicklich unter allen verfügbaren die größte Wahrscheinlichkeit für sich. Ich glaube nicht, daß die davon verschiedene Auffassung von Ricker und Dahlmann viel daran ändern kann. Von den Lücken ausgehend, die in der Lehre der inneren Sekretion zweifellos vorhanden sind, haben diese Autoren die primäre Wichtigkeit des Nervensystems in den Vordergrund gestellt und diese vielfach mit Glück gegen die chemische Wirkung des Ovarium ausgespielt. „Die Ovarien erscheinen uns nicht mehr als das domi-

nierende Organ, von dem alle anderen Vorgänge ihren Ursprung nehmen, sie sind dem Nervensystem subordiniert und dem ebenfalls dem Nervensystem subordinierten Uterus koordiniert. Dabei ist wahrscheinlich, daß zwischen den Ovarien und dem übrigen Körper eine in- und extensivere Beziehung besteht, als sie dem Uterus zukommt und daß die nervösen Beziehungen der Ovarien zum Uterus einheitlicher sind als umgekehrt." Auch die sog. Wellenbewegung im Leben des Weibes hängt nach ihnen vom Nervensystem ab und sie glauben in ihr „den Ausdruck einer periodisch sich wiederholenden gesetzmäßigen Schwankung im Erregungs- und Erregbarkeitszustande des Nervensystems sehen zu müssen, der für das Leben des Weibes in der Zeit von der Pubertät bis zum Klimakterium charakteristisch, und dem viele andere Perioden, die die Physiologie und die Naturwissenschaft überhaupt kennen, an die Seite zu stellen ist". Damit kehren wir zu der älteren Lehre der Zentralisation im Nervensystem zurück, von der gerade die berühmten Versuche von Goltz, die eine „Dezentralisation" wahrscheinlich gemacht haben, die Physiologie abgelenkt haben. Neuerdings nimmt Bonnier „gonostatische" Zentren in der Medulla oblongata an, die regulatorisch für den Genitalapparat wirken solllen; sie lassen sich von der unteren Nasenmuschel aus beeinflussen. Wenn auch diese Auffassung einer derartig dominierenden Stellung des Nervensystems von manchen Neurologen geteilt wird (Cassirer), so ist es doch für die überwiegende Mehrzahl der Physiologen und Neurologen ein Bedürfnis, von ihr abzurücken und dafür anderen Organen eine selbständigere Stellung zuzusprechen, wenn auch in der engsten Beziehung zu dem Nervensystem. Das ist doch eigentlich der große Fortschritt, den die Lehre der inneren Sekretion bringt, daß sie die unverständlichen Massenleistungen, die dem Nervensystem zugesprochen wurden, in zahlreiche, einzelnen Organen angehörende zergliedert, sie selbst aber mit Hilfe ihrer physiologisch-chemischen Funktion auf dem Wege der Blutbahn mit dem Nervensystem wieder in Verbindung bringt. Ricker und Dahlmann haben in verdienstvoller Weise hervorgehoben, daß diese innersekretorischen Vorgänge, insbesondere des Ovarium, ohne Nervensystem nicht denkbar sind. Ich gebe zu, daß dieses vielfach zu wenig betont worden ist. Aber gerade den Beweis der primären Selbständigkeit des Nervensystems und der sekundären Bedeutung der Ovarien können die beiden Autoren nicht erbringen. Übrigens haben sie trotzdem das Bedürfnis, „zentripetalen Erregungsprozessen im Nervensystem, die vielleicht vorwiegend im Nervensystem der weiblichen Geschlechtsorgane und von diesen besonders in dem der Ovarien ihren Ursprung nehmen und vermöge einer periodischen Summation der Reize ihre Wirkung ausüben", einen besonderen Raum zu gewähren; ebenso „. . . kann daher mit reflektorischen Prozessen und mit in den Geschlechtsorganen entstehenden Reizen und reizbeeinflussenden Faktoren, auch chemischen, gerechnet werden". Hier berühren sich unsere Auffassungen, die in Wirklichkeit nicht so sehr divergent sind. Dieser spezielle Reizvorgang im Ovarium, der zentripetal wirkt,

ist eben das Wesen der biologischen Funktion des Ovarium, der Produktion chemisch einstweilen noch unbekannter Substanzen, die aber zweifellos eine besondere Affinität zu dem sympathischen System besitzen. Die Schwierigkeiten, die sich für die Erklärung dieser chemischen Vorgänge bieten, gehen auch aus manchen neueren Arbeiten hervor, die bestrebt sind, die letzten Konsequenzen aus unseren Kenntnissen zu ziehen. So glaubt Fellner sich zu der Ansicht gedrängt „zu fühlen, daß das Ovarium ein entgiftendes Organ ist“. Es ist unter anderen die Betrachtung der Ausfallserscheinungen, die ihn dazu führt. Auch in dem Uterus will er ein innersekretorisches Organ erblicken, dessen „Sekret ein Teil jener Toxine bilde, die das Ansteigen der Welle bewirken, daß das Ovarium entgiftet und daß zwischen beiden Sekretionen und Organen ein Abhängigkeitsverhältnis besteht“. Er spricht mit Zweifel, Abel, Pankow dem Uterus auf Grund der sog. Ausfallserscheinungen eine innersekretorische Tätigkeit zu. Infolge der innersekretorischen „entgiftenden“ Tätigkeit des Uterus wird wahrscheinlich die Sekretion der interstitiellen Ovarialzellen gesteigert und diese wohl führt zu einer Hyperämie und so zur Reifung der Follikel, deren Maximum vor der Periode erreicht wird und so zur Berstung der Follikel Anlaß gibt. Diese „Vergiftung“ des Organismus löst eine starke Sekretion „vielleicht der interstitiellen, sicher aber der Luteinzellen aus. Diese Sekretion wieder entgiftet nicht allein den Organismus durch ihre antagonistische Wirkung, sondern führt auch zur Blutung aus dem Genitale, wobei ein weiterer Faktor der Entgiftung gebildet wird“. Schücking spricht, ohne wesentliche Anhaltspunkte zu besitzen, von einer inneren Sekretion der Uterusschleimhaut, von einem „Metrotoxin“, das besondere Giftwirkung entfaltet und zu der Auslösung der Menstruation in Beziehung steht. Die Arbeit von Below dringt in die Einzelheiten noch weiter ein. Below geht von der Wellenbewegung und dem unter dem Einfluß der Ovariumfunktion sich abspielenden Stoffwechsel aus, verwertet ferner eigene Versuche über die Wirkung der einzelnen Ovariumextrakte, um die einzelnen Phasen der sekretorischen Tätigkeit der Ovarien zu beleuchten. Er unterscheidet Ovarioluteine, von dem Corpus luteum gebildet und Proprovarine, aus dem übrigen Ovarium stammend und redet dementsprechend von Hyper- und Hypoluteinismus, -ovariismus und einer Kombination von beiden. Für den Vorgang der Menstruation kommt das Corpus luteum in Betracht. Bei einer ungenügenden Funktion ist Amenorrhoe, bei übermäßiger Funktion Menorrhagie die Folge. Dementsprechend ergibt sich auch die Therapie. In allen diesen Betrachtungen ist zweifellos etwas Richtiges, in ihren weitgehenden Folgerungen und der schematischen Gliederung der Ovariumfunktion dürften sie jedoch verfrüht sein. Das gleiche gilt für Klein, der die „Oophorine“ in drei Bestandteile zerlegt, die „Follikuline, Ovuline, Luteine“. Auf Grund theoretischer Überlegungen nimmt er an, daß die Oophorine die Uterusschleimhaut und das in ihr vorhandene Blut chemisch verändern und zum Empfang des Eies vorbereiten. Wird diese Gelegenheit nicht be-

nutzt, dann werden die Oophorine mitsamt dem Menstrualblut durch die Uterusmukosa ausgeschieden. Die Menstruation bedeutet also einen Verlust, und zwar an Oophorinen, deren Hauptaufgabe nicht bei der Menstruation, sondern bei der Eieinbettung und Eiernährung zu finden ist. Die „menstruale Blutung ist eine vorbereitende Phase der Eiernährung". Die Vorbedingung dazu ist die chemische Umwandlung des in der Schleimhaut fließenden mütterlichen Blutes, dessen Veränderungen zum Teil darin bestehen, daß es außerhalb der Gefäße nicht gerinnt und daß zur Ernährung des Eies Nährstoffe aus roten und weißen Blutkörperchen frei werden.

Alle diese Arbeiten haben das Gemeinsame, daß sie nach bestimmten Substanzen suchen, sie in eine Beziehung zur Menstrualblutung bringen und in Ermangelung genauer Kenntnisse sie einstweilen mit einem Namen belegen.

Wenn ich nun versuche, das gesamte vorliegende Material zu einer Theorie der Menstruation zu sammeln, so brauche ich meiner Überzeugung nicht besonders Ausdruck zu geben, daß auch sie allen Ansprüchen nicht gerecht werden kann. Es sind natürlich zahlreiche Blößen vorhanden, aber um die einzelnen Tatsachen zu verbinden und den Kreis der Beobachtungen zu schließen, bedürfen wir eben einer gewissen Phantasie. In diesem Sinne ist kein Teil der Medizin ohne Spekulation. Dies ist der einzige Weg zum Fortschritt, und unsere „Lehren" sind oft im wesentlichen nur Arbeitshypothesen. Je zahlreicher experimentelle und klinische Beobachtungen vorliegen und je mehr Wahrscheinlichkeit sie haben, um so gefestigter ist die Brücke, die wir aus unseren Hypothesen über sie gleichsam als Pfeiler schlagen.

Am einfachsten dürften wohl die Verhältnisse im Tierreich liegen. Die Natur weist uns darauf hin, daß die Brunstveränderungen auf das Eintreten einer Schwangerschaft hinstreben. Bei der großen Mehrzahl der Tiere ist die Brunst fast ausnahmslos von einer Schwangerschaft gefolgt. Es muß also die Brunst eine Vorbedingung für das Eintreten der Schwangerschaft sein. Wir sehen hauptsächlich im Bereiche der Genitalien Veränderungen sich abspielen: ausgebreitete Hyperämie, seröse Quellung des Bindegewebes, besonders in der Uterusschleimhaut, Drüsensekretion, Abgang von Schleim oder Blut. Auch der allgemeine Organismus ist an diesen Veränderungen beteiligt, wie wir aus dem Verhalten der Tiere sehen. Gegen Ende dieser Veränderungen hat der Geschlechtstrieb sein Maximum erreicht und es findet die Paarung statt, an die sich fast immer Schwangerschaft anschließt. Parallel zu der Aufeinanderfolge dieser Ereignisse haben sich auch Veränderungen im Ovarium abgespielt, die mit der Berstung eines Follikels, dem Austritt einer Eizelle und der Entwicklung des Corpus luteum ihr Ende erreicht haben. Da diese Berstung meist erst eintritt, nachdem die lokalen und allgemeinen Veränderungen ihr Maximum schon erreicht haben, kann sie die Ursache zur letzteren nicht bilden. Wir werden aber, da wir in dem Ovarium das übergeordnete Organ annehmen müssen — eine der feststehenden Tatsachen —, zu der Auffassung gedrängt, daß diese im Ovarium sich abspielenden Ver-

änderungen, d. h. die Bildung von gewissen Substanzen im Follikelapparat, die Ursache der übrigen Alterationen sind. Inwieweit die interstitielle Drüse des Ovarium dabei beteiligt ist, wie dies von manchen Autoren vermutet wird, entzieht sich einstweilen vollständig unserer Beurteilung. Nach meiner Ansicht kommen hier hauptsächlich Substanzen in Betracht, die eine Hyperämie hervorrufen oder mit anderen Worten durch Reizung der Vasodilatatoren eine ausgesprochene Gefäßerweiterung zur Folge haben, ferner Substanzen, die imstande sind, extravasiertes Blut, das sonst gerinnt, an seiner Gerinnung zu hemmen. Diese Substanzen werden im Ovarium gebildet und in den Uterus — das in engster Korrelation zu dem Ovarium stehende Organ — abgelagert. Es ist nicht wahrscheinlich, daß die Bildung und Ablagerung von Substanzen eine plötzliche ist, es erscheint vielmehr wahrscheinlicher, eine langsame und stetige Produktion im Ovarium und eine entsprechende Ablagerung im Uterus anzunehmen. Dieselben Substanzen kommen in kleinen Mengen, vielleicht kontinuierlich, in den allgemeinen Kreislauf; sie machen sich hier auch vielfach bemerkbar (Speichelsekretion, Rötung der Conjunctiven, aufgeregter Zustand); ihre langsam zunehmende Menge ruft in der Uterusschleimhaut allmählich sich entwickelnde Veränderungen hervor; ist einmal eine genügende Menge angesammelt, ist die Dilatation der Capillaren und die Stromverlangsamung in ihnen eine maximale geworden, dann treten bei vielen Tieren rote Blutkörperchen aus und der Beginn der Blutung ist eingetreten, bei andern kommt es nur zu einem Schleimabgang. In diesem Zustande muß die Schleimhaut für ein eben befruchtetes Ei besonders günstige Verhältnisse bieten, denn sonst wäre es undenkbar, daß mit einer derartigen Häufigkeit auf das Maximum der Brunstveränderungen die Einbettung des Eies erfolgt. Die Substanzen aber, die diese Vorbereitungen hervorrufen, müssen offenbar bei Nichteintritt einer Schwangerschaft zum Teil unnötig sein, denn sie werden mit dem abgehenden Blute nach außen befördert. Immerhin ist dieser Teil des Brunstvorganges — die Blutung nach außen nämlich — nicht von grundsätzlicher Bedeutung, denn er fehlt bei vielen Tieren oder ist nur geringfügig. Bei den höheren Tieren und dem Menschen ist die Blutung ein fast nie fehlendes Attribut. Ich muß es dahingestellt lassen, ob dieses Vorkommnis die einfache Folge graduell stärker entwickelter Gefäßveränderungen im Uterus ist, sei es infolge Erhöhung der an den Gefäßnerven angreifenden Reize oder erhöhter Reizbarkeit dieser Nerven oder ob noch andere Ursachen mit im Spiele sind; jedenfalls ist die Blutung eines der Symptome der Brunst bei höheren Tieren und darf beim Menschen wohl auch ähnlich gedeutet werden; sie ist aber nicht das charakteristische Moment dieses Vorganges. Dieses ist vielmehr durch die beschriebenen Zirkulationsveränderungen im Bereiche der Genitalien, durch die Schleimhautumwandlung im Uterus und die Steigerung des Geschlechtstriebes gegeben. Der Vorgang der Brunst erscheint von diesem Standpunkt aus in seiner Beziehung zu der Schwangerschaft klar: die Brunst ist die unumgänglich notwendige Vorbereitung für den Eintritt der Schwanger-

schaft. Sie ist eine Folge der spezifischen Funktion der Ovarien. Wenn sie ein erstes Mal von einer Schwangerschaft nicht gefolgt war, so wiederholen sich nach kurzer Zeit ihre Veränderungen, und so zeigt die wiedereintretende Brunst die neue Gelegenheit zur Schwangerschaft an. Wenn nun mehrere Brunstvorgänge sich gefolgt sind, ohne daß eine Schwangerschaft eingetreten ist, dann hören sie bei manchen Tieren auf, um in einer nächsten Jahreszeit sich wieder einzustellen. Bei anderen Tieren folgen sich aber die einzelnen Brunstvorgänge in bestimmten Abständen durch das ganze Jahr hindurch, solange als eine Gravidität nicht eintritt; dabei besteht zwischen den einzelnen Brunsterscheinungen kein Unterschied, ob sie nur einmal oder mehrere Male sich entwickeln. Manche Tiere zeigen uns in einwandfreier Weise, daß Ovulation und Corpus luteum an dem Zustandekommen der Brunstveränderungen nicht beteiligt sind, da einzelne dieser Brunstvorgänge ohne Reifung eines Follikels sich abspielen, mithin von einer Schwangerschaft auch gar nicht gefolgt sein können. Damit ist ein neues Moment in die Zeitfolge dieser Vorgänge hereingebracht: wenn bisher die Brunst die unumgänglich notwendige Vorbedingung für eine spätere Schwangerschaft war, von einer Schwangerschaft in der überwiegenden Zahl der Fälle auch gefolgt war, so bleibt plötzlich hier das Ziel, die Möglichkeit eines Schwangerschaftseintrittes aus, da die Ovulation überhaupt nicht stattgefunden hat. Es scheint hier ein Widerspruch vorzuliegen. Diesen scheinbaren Widerspruch möchte ich nun in der Weise erklären, daß die Ovariumfunktion regelmäßig geworden ist und nicht mehr durch große Pausen unterbrochen wird; die Takte folgen sich in regelmäßigen Abständen, die Produktion der betreffenden Substanzen im Ovarium ist eine kontinuierliche. Nicht jedesmal aber vermag das Ovarium das Maximum der individuellen Entwicklung eines Follikels zu leisten, die Ovulation nämlich, sondern dies geschieht nur in bestimmten Perioden. Das ist der Rest des früheren kurztaktigen, aber durch größere Pausen unterbrochenen Rhythmus, gleichzeitig aber auch die Verbindung zu dem in kurzem ununterbrochenen Takte sich folgenden Rhythmus des menschlichen Ovariums. Dieses Organ ist imstande, fast in jedem einzelnen Falle die maximale Leistung eines Follikels zu bewerkstelligen, fast mit jeder Menstruation einen Follikel der Reife entgegenzuführen.

Beim Menschen liegen nun die Verhältnisse nicht von vornherein so klar wie beim Tier. Immerhin können wir auch hier nachweisen, daß die Veränderungen der Menstruation auf den Eintritt einer Gravidität gerichtet sind: mit dem ersten Auftreten der Menstruation ist das Zeichen gegeben, daß von jetzt ab ein befruchtetes Ei in die Uterusschleimhaut sich einbetten kann; ist dies geschehen, dann tritt im allgemeinen keine Menstruation mehr ein, sie ist jetzt unnötig; sobald die Schwangerschaft vorbei ist, kommt eine neue Menstruation wieder zustande; in einer großen Zahl von Fällen ist der Beginn einer Schwangerschaft auf die Zeit nach einer Menstruation zu datieren, oder mit anderen Worten: es schließt sich den menstruellen Veränderungen der

Eintritt einer Gravidität an. Die Ähnlichkeit mit den bei Tieren herrschenden Zuständen ist, wenn auch verwischt, doch deutlich zu erkennen. Die Gelegenheit zur Befruchtung wird beim Menschen, ebenso wie bei den höherstehenden Tieren, viel seltener ausgenutzt, trotzdem sie an sich immer wieder geboten wird. Beim Menschen ist der Vorgang der Menstruation selbständiger geworden, sein Zweck verliert einerseits an Deutlichkeit, da er in vielfacher Weise eine Beeinflussung erfährt; die Sonderung in Paarungszeiten ist verloren gegangen, die Gelegenheit zur Befruchtung ist nicht mehr zeitlich begrenzt, die Abhängigkeit vom Geschlechtstrieb ist wesentlich geringer, wenngleich nach vielfachen Angaben der Geschlechtstrieb zur Zeit der Menstruation erhöht ist. Anderseits hebt sich der Vorgang der Menstruation deutlicher heraus, indem er nämlich, wie der Geburtsvorgang, in einer viel engeren Beziehung zum Nervensystem, und zwar in besonderer Weise zu den sensiblen Teilen desselben tritt. Unter der Reizung der Vasodilatatoren innerhalb eines bestimmten Bezirks leidet das Weib mehr als das Tier; es wird ferner durch die Summierung der von dem Ovarium in das Blut abgegebenen Substanzen in erheblicherer Weise beeinflußt, so daß giftähnliche Wirkungen sich zuweilen geltend machen können (Urticaria, Erytheme, Erbrechen und ähnliches). Alle diese Momente geben dem Vorgang der Menstruation und insbesondere der Blutung beim Weibe ein ganz neues Gepräge und heben ihn als solchen viel mehr aus der Gesamtheit der körperlichen Funktionen hervor, ohne aber seine Beziehung zu der Gravidität vollständig zu verdecken.

Pflüger wollte nun in der Menstruation den „Inokulationsschnitt" der Natur sehen, d. h. eine Verwundung der Schleimhaut, die sie zum Empfang des befruchteten Eies geeigneter macht. Wir wissen, daß eine derartige Verletzung der Schleimhaut kaum vorkommt, da die Defekte, die bei der Menstruation auftreten, nur sehr gering sind. Sie brauchen allerdings nicht groß zu sein, um einem befruchteten Ei den Eintritt zu gestatten. Diejenigen Tiere aber, bei denen eine Blutung in die Uterushöhle und die Abstoßung von Epithel überhaupt nicht vorkommt, diejenigen Fälle beim Menschen ferner, in denen eine Einbettung im prämenstruellen Zeitraum erfolgt, zeigen, daß eine selbst geringfügige Läsion der Schleimhaut keine Vorbedingung für die normale Einbettung ist. Ich bin aus demselben Grunde von der Bedeutung der „Abrüstungsvorgänge", d. i. der Epithelien- und Cilienabstoßung nach der Menstruation (H. Bayer) nicht vollständig überzeugt. Ich gebe aber gerne zu, daß hierdurch die Einbettung eines Eies begünstigt werden kann. An der Richtigkeit dieses Satzes kann nicht gezweifelt werden. Es fragt sich nur, inwieweit wir präzisieren können, welcher Teil des Ovarium dabei beteiligt ist. Wenn auch für die Bedeutung des Corpus luteum gewisse Anhaltspunkte zu existieren schienen, so konnten sie doch einer Kritik nicht standhalten. Über die interstitiellen Zellen wissen wir zu wenig. So bleibt also einstweilen nur der Follikelapparat übrig. Der Zusammenhang zwischen der Funktion des Ovarium und den menstruellen Veränderungen im Uterus muß ein einheitlicher sein; ein Vorgang von der

Tragweite und Bedeutung, wie sie Brunst und Menstruation besitzen, kann nur eine einheitliche Ursache haben; es kann weder bei Tier noch Mensch eine wesentliche Ausnahme bestehen, wenn der normale Ablauf dieses Vorgangs gesichert sein soll. Es kann also nur der Follikelapparat in Betracht kommen. Erst nachdem er zur vollen Funktion herangewachsen ist, tritt die Menstruation ein, sie hört auf, nachdem er seine Funktion eingestellt hat. Wir können, die Theorie Pflügers variierend, annehmen, daß die Gesamtheit aller wachsenden Follikel die zu den menstruellen Veränderungen notwendigen Substanzen liefert. Ich glaube nicht, daß der nächste sprungreife Follikel gerade dafür verantwortlich gemacht werden muß; sehen wir doch bei Tier und Mensch Brunst und Menstruation auch ohne vorspringenden (sprungbereiten) Follikel zustande kommen. Immerhin braucht seine Bedeutung nicht ausgeschlossen zu bleiben; es stände sogar der Annahme nichts entgegen, daß der zur Berstung heranwachsende Follikel durch die reichliche Bildung von Stoffen den Eintritt der Menstruation beschleunigt. Einstweilen bin ich der Ansicht, daß die Summe der wachsenden Follikel kontinuierlich und wahrscheinlich in geringen Mengen die notwendigen Substanzen liefert und in die Blutbahn abgibt. Sobald eine genügende Menge von Stoffen das Maximum der Gefäßveränderungen usw. hervorgerufen hat, tritt die Menstruation ein. Der Rhythmus ist also durch das jeweilige Maximum an Substanzen bedingt und kann in diesem Sinne als Entwicklungsrhythmus bezeichnet werden. Diese Stoffe wirken in besonderer Weise auf das sympathische System, d. h. auf die vasomotorischen Nerven. Klinik und Experiment zeigen uns, daß dieser Teil des sympathischen Systems bei den fraglichen Vorgängen in erster Linie beteiligt ist, sowohl bei den lokalen, im Uterus und seiner Umgebung sich abspielenden als auch bei den Veränderungen des Allgemeinorganismus. Für die lokalen Veränderungen im Bereiche des Uterus ist die conditio sine qua non die enge Korrelation zwischen Ovarium und Uterus. Dieser Zusammenhang ist unabhängig von der Lage des Ovarium: ob dieses Organ an normaler Stelle oder irgendwo im Körper liegt (Halban), solange der Follikelapparat funktionstüchtig ist, übt es seine Funktion aus. In derselben Weise glaube ich die Unabhängigkeit des Uterus von seiner Lage annehmen zu dürfen: der transplantierte Uterus würde, falls er einheilt, unter dem Einfluß des funktionierenden Ovarium seine menstruellen Veränderungen durchmachen wie unter normalen Bedingungen. Dafür sprechen die Beobachtungen von L. Loeb am transplantierten Uterus, gemäß derer in diesem Organ trotz seiner Verlagerung durch Fremdkörperreizung die Bildung von mütterlichen Placenten angeregt werden konnte. Allerdings ist dieses Resultat von der Funktion bzw. Anwesenheit des Corpus luteum abhängig. Der Uterus ist eben das Erfolgsorgan. Ich glaube ferner annehmen zu dürfen, daß der Uterus auch in seiner Innervation eine gewisse Selbständigkeit besitzt. Physiologie und Histologie des Uterus weisen uns darauf hin, daß in ihm autonome Zentren vorhanden sind, ähnlich wie im Herzen. In dieses Organ werden die vom Ovarium

gelieferten Stoffe abgelagert, sammeln sich an und rufen nun, wenn eine gewisse Menge sich angestapelt hat, die Menstruationsveränderungen in langsam zunehmender Weise hervor, entsprechend den langsam sich einstellenden Gefäß- und Strömungsänderungen, wie sie Ricker und seine Schüler im Experiment beobachtet haben. Zur Entstehung der Gefäßdilatation sind nur geringe Reize nötig; wenn sie sich aber dauernd wiederholen, führen sie schließlich zu einer maximalen Erweiterung mit Stillstand der Blutströmung und Austritt roter und weißer Blutkörperchen. Je länger diese Stase dauert — dies hängt von der Erregbarkeit der Vasodilatatoren ab —, um so reichlicher ist die Diapedesis.

Es ist klar, daß der Ablauf dieser Zustände zahlreichen Schwankungen unterliegt, das Gegenteil wäre überraschend und eine Ausnahme unter physiologischen Verhältnissen. Hier dürften vor allem die Erregbarkeit des Vasomotorensystems und die Stärke des ansetzenden Reizes in allererster Linie von Bedeutung sein, außerdem kommen noch zahlreiche lokale und allgemeine Ursachen in Betracht. Von diesen ist die Drüsensekretion natürlich abhängig; je nach der Stärke, unter der die menstruellen Veränderungen sich abspielen, wird eine verschieden intensive Schleimbildung parallel dazu sich entwickeln. So dürfte sich beim Tier der Schleimabgang am Ende des Prooestrum, beim Weibe der Fluor kurz vor oder nach der Menstruation erklären. Diese hyperämischen Veränderungen sind nicht auf den Uterus und seine Schleimhaut allein lokalisiert, sondern breiten sich auf die nächste Umgebung aus (Beckenbauchfell, Blase, Darm, Ureteren u. a.); auf sie sind die Schmerzen im Verlaufe des Prämenstruum und zum Teil während der Menstruation zurückzuführen. Je allmählicher und gleichmäßiger diese Zustände sich entwickeln, je mehr sie sich nur auf die dazu bestimmten Bezirke beschränken, um so geringer werden die Beschwerden sein. In einem entzündeten Gewebe dürfen wir entsprechend stärkere Schmerzhaftigkeit erwarten. Fast in dem Sinne eines Experiments ist ein in unserer Klinik beobachteter Fall zu verwerten, in dem es zu Neubildung von Drüsen im paravaginalen Gewebe unter dem Einfluß einer Entzündung gekommen war. Nach den späteren histologischen Untersuchungen zu urteilen, nahmen die Gefäße des Bindegewebes und die Drüsen dieses Bezirks an den menstruellen Veränderungen teil, und jedesmal stellten sich in diesem Bezirke während des Prämenstruums, im Verlauf der Menstruation und mehrere Tage nach derselben intensive Schmerzen ein. Eine Heilung konnte erst erzielt werden nach Entfernung beider Ovarien. Nicht alle Schmerzen, die im Verlauf der Menstruation eintreten, sind auf die genannten Ursachen zurückzuführen. Die klinische Beobachtung zeigt uns doch, daß wohl auch Contractionen des hyperämischen Organs im Sinne von Menge Schmerzen hervorrufen. Auch hier spielt die individuelle Reizbarkeit eine große Rolle.

Die Veränderungen, die im Allgemeinorganismus sich abspielen, stehen nur zum geringeren Teil unter dem Einfluß der lokalen Hyperämie im Bereiche der Beckenorgane. Insofern als eine lokale Schmerzempfindung das Nervensystem und auch Organe beeinflußt, mag dies einige

Geltung besitzen. Viel eher dürfen jedoch die von den Ovarien gelieferten Stoffe beschuldigt werden, die, wenn auch in geringen Mengen, in die Peripherie des Körpers gelangen und hier, sei es hyperämisierend, sei es toxisch, wirken können. So wird es in manchen Fällen, in denen eine entsprechende Disposition vorliegt, zu einer sog. vikariierenden Menstruation kommen, oder zu einem Exanthem der Haut, zu psychischen Veränderungen, Magenbeschwerden, Durchfall usw. Dabei ist zu berücksichtigen, daß dieselben Substanzen imstande sind, innersekretorische Drüsen, wie Schilddrüse, Nebenniere, Hypophysis u. a. in ihrer Funktion zu beeinflussen. So ist die Anschwellung der Schilddrüse während der Menstruation zu erklären. Das unter dem Einfluß der Menstruation variierende Blutbild mit seiner wenn auch mäßigen Lymphocytose, Eosinophilie und zuweilen Mononucleose, weist auf innersekretorische Vorgänge hin und ihre Einwirkung auf die Zusammensetzung des Blutes.

Ursachen allgemeiner und lokaler Art dürften die geringere Leistungsfähigkeit vieler Individuen während der Menstruation erklären. Das gleiche gilt für die Schwankungen verschiedener Funktionsäußerungen, wie Temperatur, Pulszahl, Muskelkraft, Blutdruck, geringe Verschiebungen im Stoffwechsel usw. Es ist von vornherein unwahrscheinlich, daß diese Schwankungen immer in derselben gesetzmäßigen Weise sich abspielen. Sie hängen von so zahlreichen Faktoren ab: Intensität der Ovariumfunktion, Erregbarkeit des Nervensystems, insbesondere des sympathischen, von lokalen und allgemeinen Dispositionen und anderen mehr, daß die Möglichkeit zu den zahlreichsten Kombinationen vorliegt. Daraus ergeben sich die fast zahllosen Variationen im klinischen Verlauf der Menstruation bei verschiedenen Individuen aber auch bei der gleichen Person. Je gleichmäßiger die Menstruationsveränderungen verlaufen und je gesunder der Organismus, in dem sie sich abspielen, um so geringer werden die allgemeinen und lokalen Erscheinungen sein, um so weniger wird das Individuum darunter leiden. Die Gesamtheit dieser Erscheinungen charakterisiert aber in ausgezeichneter Weise die relative Selbständigkeit, die der Vorgang der Menstruation beim Menschen erlangt hat. Sein ursprünglicher Zweck ist undeutlich, tritt scheinbar in den Hintergrund. Die Bedeutung als vorbereitender Akt für den Eintritt der Gravidität läßt sich aber doch wieder erkennen, und damit ist die Frage nach dem Zweck der Menstruation einigermaßen wenigstens beantwortet: eine Hyperämie und seröse Auflockerung der Schleimhaut des Uterus erhöht die günstigen Ernährungsverhältnisse für ein sich implantierendes Ei. Bei den meisten Säugetieren findet die Befruchtung erst nach dem Schleim- oder Blutabgang statt, bei dem Menschen aber sowohl vor- als nachher; die Schleimhaut ist also vor und nach der Menstruation zu dem Empfang eines Eies bereit, offenbar weil dauernd gefäßerweiternde Substanzen hier abgelagert werden. Ich glaube weiter, daß die aus dem Ovarium secernierten und in den Uterus abgelagerten Stoffe noch eine weitere Bedeutung besitzen, die darin besteht, die Gerinnung des Blutes zu verhindern, dafür zu sorgen, daß das aus den Gefäßen ausgetretene mütterliche

Blut in flüssigem Zustande das junge Ei umspült und so als Nährmaterial dienen kann. Wenn nun mit der Regelmäßigkeit, mit der dies tatsächlich der Fall ist, am Ende des Prämenstruum (Prooestrum) Blut aus dem Uterus abgeht, und wenn man in diesem Blute gefäßerweiternde, gerinnungshemmende und auch toxisch wirkende Substanzen nachweist, also alle diejenigen, die zum normalen Ablauf der Menstruation nötig sind, so drängt sich allerdings die Ansicht auf, als geschähe dies, weil sie nunmehr überflüssig geworden sind, nachdem sie vorher in größerer Menge zur Ausbildung der prämenstruellen Veränderungen notwendig waren.

Bei dieser Auffassung der Dinge liegen Brunst und Menstruation in einheitlicher Weise vor uns:

1. Ihre Bedeutung liegt in der Vorbereitung der Uterusschleimhaut zur Gravidität. Dies geschieht durch lokale Veränderungen in dem Uterus, die, im Prinzip bei Tier und Mensch gleich, nur graduell verschieden sind, durch allgemeine Veränderungen, die beim Tier in beschränktem Maße zustande kommen, beim Menschen aber entsprechend der verschiedenen Erregbarkeit des Nervensystems und der veränderten Lebensweise gesteigert sind. Hierdurch und infolge des scheinbar dominierenden Charakters des Blutabganges erhält der Vorgang der Menstruation ein neues Gepräge und hebt sich selbständiger aus den übrigen Körperfunktionen heraus. Zwischen den Vorgängen bei den höheren Affen und beim Menschen sind nur geringe Unterschiede vorhanden, die vorwiegend allgemeiner Natur sind.

2. Der Ablauf der Brunst und Menstruation ist an die Anwesenheit der Ovarien gebunden. Dem Follikelapparat des Ovarium scheint dabei die ausschlaggebende Rolle zuzufallen. Die Gesamtheit der wachsenden Follikel, eher als der einzelne jeweils zur Berstung sich vorbereitende Follikel, secerniert Substanzen, die durch Erregung der Vasomotoren und Beeinflussung der Gerinnungsfähigkeit des in der Uterusschleimhaut zirkulierenden Blutes die lokalen Veränderungen im Uterus, in verschiedenen Organen und im Allgemeinorganismus hervorrufen.

Von diesem Standpunkt aus werden wir im folgenden Kapitel die Beziehungen der Menstruation zu allgemeinen und organischen Erkrankungen zu betrachten haben.

IX. Über pathologischen Blutzerfall.

Von

W. Meyerstein-Straßburg i. E.

Literatur.

1. Gerhardt, Entstehung und Behandlung der sekundären Anämien. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1910. S. 113.
2. Quincke, Zur Pathologie des Blutes. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **27**. 1880.
3. Brugsch und Retzlaff, Blutzerfall, Galle und Urobilin. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1911. S. **496**.
4. Latschenberger, Das physiologische Schicksal der Blutkörperchen. Sitzungsber. d. Wiener Akad. d. Wissensch. 1896 (zit. bei Christomanos, cf. Nr. 8).
5. Eppinger, Zur Pathologie der Milzfunktion. Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 33 u. 34.
6. Brugsch und Retzlaff, Blutzerfall, Galle und Urobilin. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **11**. 1912. S. 508.
7. Hunter, Lectures on the physiologie and pathology of the blood destruction. Lancet 1892. S. 3614.
8. Christomanos, Das Schicksal der roten Blutkörperchen bei der Hämoglobinurie. Virchows Arch. **156**. 1899. S. 582.
9. Gabbi, Über die normale Hämatolyse, mit besonderer Berücksichtigung der Hämatolyse in der Milz. Zieglers Beitr. z. Path. u. path. Anat. **14**. 1893. S. 351.
10. Vivenza, Ricerche sulla funzione emolitica del rene normale e pathologica. La Speriment. **47**. 1893.
11. Bain, The role of the liver and spleen in the destruction of the blood corpuscles. Journ. of Physiol. **29**. 1903. S. 352.
12. Vulpius, Beiträge zur Chirurgie und Physiologie der Milz. Beitr. z. klin. Chir. **11**. 1894. S. 633.
13. Pugliese, Beiträge zur Lehre von der Milzfunktion. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1899. S. 60.
14. Küttner, Beiträge zur Milzchirurgie. Chir. Kongr. Berlin 1907.
15. Freytag, Beziehung der Milz zur Reinigung und Regeneration des Blutes. Pflügers Arch. **120**. 1907. S. 517.
16. Lapicque et Calgareaun, Sur le rôle de la rate dans la fonction hématolytique. Compt. rend. Soc. biol. à Paris. 1903. S. 203.
17. Asher und Großenbacher, Die Milz, ein Organ des Eisenstoffwechsels. Zentralbl. f. Physiol. **22**. 1908. S. 375.
18. Heinz, Über Blutdegeneration und Blutregeneration. Zieglers Beitr. z. Path. u. path. Anat. **29**. 1901. S. 316.
19. Ponfick, Über Hämoglobinämie und ihre Folgen. Berliner klin. Wochenschr. 1883. Nr. 26.
20. Paton and Goodall, The spleen in relationship to the processes of haemolysis. Journ. of Physiol. **29**. 1903. S. 411.

21. Vaquez, Cyanose accompagnée d'hyperglobulie excessive et persistante. Semaine méd. 1892. S. 195.
22. Türk, Gesellsch. f. inn. Med. Wien. (Ref.). Deutsche med. Wochenschr. Vereinsbeilage 1904. Nr. 6.
23. Lommel, Über Polycythämie mit Milztumor. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **87**. 1906. S. 315.
24. Schurig, Über die Schicksale des Hämoglobins im Organismus. Ebenda. **41**. 1898. S. 29.
25. Barrat, Wackelin und Barrington-Yorke, Über Hämoglobinämie. Zeitschr. f. Immunitätsforschung. (Origin.). **12**. 1912. S. 333.
26. Winkel, Über eine bisher nicht beschriebene, endemisch aufgetretene Erkrankung Neugeborener. Deutsche med. Wochenschr. 1879.
27. Brauer, Über Graviditäts-Hämoglobinurie. Münchner med. Wochenschr. 1902. Nr. 20.
28. Murri, Dell' emoglobinuria da chinina. Policlinico. 1897. Nr. 22.
29. Külz, Eine Theorie des Schwarzwasserfiebers auf Grund der Seitenkettentheorie und Katalyse. Malaria. **1**. 1909.
30. Ehrlich-Lazarus, Die Anämie. Nothnagels Handbuch. 8. Wien 1898.
31. Schaumann, Über Initialsymptome und Pathogenese der perniziösen Anämie. Deutsche med. Wochenschr. 1912. S. 1228.
32. — und Tallqvist, Über die blutkörperchenauflösenden Eigenschaften des breiten Bandwurms. Ebenda. 1898. Nr. 20.
33. Minkowski und Naunyn, Über den Ikterus durch Polycholie und die Vorgänge in der Leber bei demselben. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **21**. 1886. S. 1.
34. Stadelmann, Das Toluylendiamin und seine Wirkung auf den Tierkörper. Ein Beitrag zur Lehre vom Ikterus. Ebenda. **14**. 1881. S. 231.
35. Affanasiew, Über Ikterus und Hämoglobinurie, hervorgerufen durch Toluylendiamin und andere blutkörperchenzerstörende Agentien. Zeitschr. f. klin. Med. **6**. 1883. S. 281.
36. Widal, Abrami et Brulé, Les ictères d'origine hémolytique. Arch. des malad. du cœur, des vaisseaux et du sang. April 1908.
37. Guillain et Troisier, Du rôle des hémolysines en pathologie. Congr. franç. de méd. Lyon 1911.
38. Minkowski, Über eine hereditäre, unter dem Bilde eines chronischen Ikterus mit Urobilinurie, Splenomegalie und Nierensiderosis verlaufende Affektion. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1910. S. 316.
39. Chauffard, Pathogénie de l'ictère congénital de l'adulte. Semaine méd. 1907. S. 25.
40. — Troisier et Girard, Ictère polycholique aigu par hémolysinémie et par fragilité globulaire au cours d'une anémie splénomégalique. Bull. et mém. Soc. méd. des hôpit. **28**. 1912. S. 726.
41. Micheli, Unmittelbare Effekte der Splenektomie bei einem Fall von erworbenem hämolytischen splenomegalischen Ikterus (Typus Hayem-Widal). Wiener klin. Wochenschr. 1911. Nr. 36.
42. Ellermann, Über das Wesen der essentiellen perniziösen Anämie. Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 18.
43. Banti, Splenomegalie mit Lebercirrhose. Zieglers Beitr. z. Path. u. path. Anat. **24**. 1898.
44. Chiari, Über Morbus Banti. Prager med. Wochenschr. 1902. Nr. 24.
45. Marchand, Zur Kenntnis der sogenannten Bantischen Krankheit. Münchner med. Wochenschr. 1903. Nr. 11.
46. Senator, Über Pseudoleukämie. Deutsche Klinik. Berlin-Wien 1903. S. 387.
47. Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. Leipzig 1911.
48. Umber, Zur Pathogenese der „Bantischen Krankheit“, mit besonderer Berücksichtigung des Stoffumsatzes vor und nach der Splenektomie. Zeitschr. f. klin. Med. **55**. 1904. S. 289.

49. Krannhals, Über kongenitalen Ikterus mit chronischem Milztumor. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 81. 1904.
50. Widal, Abrami et Brulé, Les ictères hémolytiques acquis. Congr. franç. de méd. Lyon 1911.
51. Benjamin und Sluka, Über eine chronische, mit Ikterus einhergehende Erkrankung des Blutes. Berliner klin. Wochenschr. 1907. S. 1665.
52. Banti, Splénomegalie hémolytique anhémo-poiétique; le rôle de la rate dans l'hémolyse. Semaine méd. 1913. Nr. 27.
53. Lintvarev, La déstruction intrasplénique et intrahépatique de corpuscles rouges du sang dans les conditions normales et pathologiques. Ann. Pasteur. 12. 1912. S. 51 u. 138.
54. Boruttau, Blut und Lymphe. Nagels Handbuch der Physiologie. Braunschweig 1910. Ergänz.-Bd. S. 32.
55. Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig 1912.
56. Hammarsten, Lehrbuch der physiol. Chemie. Wiesbaden 1910. S. 261.
57. Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre. 1. Wiesbaden 1902.
58. Landsteiner und Raubitschek, Über die Adsorption von Immunstoffen. Biochem. Zeitschr. 15. 1909. S. 33.
59. Meyerstein, Über die Beziehungen von Lipoidsubstanzen zur Hämolyse. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 62. 1910. S. 258.
60. Bang und Forßmann, Untersuchungen über die Hämolysinbildung. Hofmeisters Beitr. 8. 1906. S. 238.
61. Albrecht und Hodinger, Neue Beiträge zur Pathologie der Zelle. Zentralbl. f. allg. Path. 15. 1904. S. 982.
62. Korschun und Morgenroth, Über die hämolytischen Eigenschaften von Organextrakten. Berliner klin. Wochenschr. 1902. S. 870.
63. Kullmann, Über Hämolyse durch Carcinomextrakte. Zeitschr. f. klin. Med. 53. 1904. S. 293.
64. Raubitschek, Zur Kenntnis der alkoholistischen Bakterienhämolysine. Zentralbl. f. Bakteriol. 46. 1908. S. 508.
65. Mutermilch, Sur les hémolysines microbiennes solubles dans l'alcool. Compt. rend. Soc. biol. à Paris. 1908. S. 359.
66. Ford, The toxins and antitoxins of poisonous mushrooms. Journ. of infect. dis. 3. 1906. S. 191.
67. Kyes und Sachs, Zur Kenntnis der Kobragift aktivierenden Substanzen. Berliner klin. Wochenschr. 1903. Nr 2 bis 4.
68. Faust und Tallqvist, Über die Ursachen der Bothriocephalusanämie. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 57. 1907. S. 370.
69. — und Schmincke, Über chronische Ölsäurevergiftung. Ebenda. Schmiedeberg-Festschrift. 1908. S. 171.
70. Schmincke und Flury, Über das Verhalten der Erythrocyten bei chronischer Ölsäurevergiftung. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 64. 1911. S. 126.
71. v. Liebermann, Über Hämagglutination und Hämolyse. Biochem. Zeitschr. 4. 1907.
72. Meyerstein, Über Seifenhämolyse innerhalb der Blutbahn und ihre Verhütung im Organismus. Arch. f. klin. Med. 105. 1911. S. 69.
73. Gerhardt, D., Entstehung und Behandlung der sekundären Anämien. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1910. (Vgl. auch die Diskussion.)
74. Lüdke und Fejes, Untersuchungen über die Genese der perniziösen Anämie. Ebenda. Wiesbaden 1911 S. 335.
75. Hunter, Severest anaemias. 1. London 1909. (Zit. nach Grawitz[47].)
76. Berger und Tsushiya, Beiträge zur Pathogenese der perniziösen Anämie. Arch. f. klin. Med. 96. 1909. S. 252.
77. v. Stejskal, Über den Nachweis und die klinische Bedeutung hämolytischer Erscheinungen. Wiener klin. Wochenschr. 1909. Nr. 49.
78. Silbermann, Zur Pathogenese der essentiellen Anämien. Berliner klin. Wochenschr. 1886. Nr. 29 u. 30.

79. Samuely, Stoffwechseluntersuchungen bei experimenteller Anämie. Arch. f. klin. Med. **89**. 1906. S. 220.
80. Tallqvist, Über experimentelle Blutgiftanämien. Helsingfors 1899.
81. v. Domarus, Über Blutbildung in Milz und Leber bei experimentellen Anämien. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **58**. 1908. S. 319.
82. Joannowicz und Pick, Beitrag zur Kenntnis der Toluylendiaminvergiftung. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **7**. 1909.
83. Parisot, Sur le mécanisme de l'action hémolytique de la toluylènediamine. Compt. rend. Soc. de biol. **72**. 1912. S. 187.
84. Kunkel, Handbuch der Toxikologie. **2**. Jena 1901. S. 620.
85. Landois, Die Transfusion des Blutes. 1875.
86. Bordet, Les sérums hémolytiques, leurs antitoxines et les théories des sérums cytolytiques. Ann. Pasteur. **14**. 1900. S. 257.
87. Ehrlich, Gesammelte Abhandlungen über Immunität. Berlin 1904.
88. Donath und Landsteiner, Über paroxysmale Hämoglobinurie. Münchner med. Wochenschr. 1904. Nr. 36.
89. Gilbert et Chabrol, Sur un cas d'ictère acholurique simple avec hémoglobinurie. Compt. rend. Soc. biol. à Paris. **70**. 1911. S. 773.
90. Grafe und Müller, Beiträge zur Kenntnis der paroxysmalen Hämoglobinurie. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **59**. 1908. S. 95.
91. Meyer und Emmerich, Über paroxysmale Hämoglobinurie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **96**. 1909. S. 587.
92. Landsteiner und Leiner, Über Isolysine und Isoagglutinine im menschlichen Blutserum. Zentralbl. f. Bakteriol. **38**. 1905.
93. Moos, Studien über Isoagglutinine und Isohämolysine. Fol. serol. 1910. S. 267.
94. Crile, The Cancer Problem. Med. Record. **73**. 1908.
95. Richartz, Über das Vorkommen von Isolysinen im Blutserum bei malignen Tumoren. Deutsche med. Wochenschr. 1909.
96. Agazzi, Über den Wert des Isolysinbefundes für die Diagnose bösartiger Geschwülste. Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 31.
97. Grafe und Graham, Untersuchungen über Isolyse. Münchner med. Wochenschr. 1911. Nr. 44 u. 45.
98. Chauffard et Troisier, Contribution à l'étude des hémolysines dans leurs rapports avec les anémies graves. Bull. et mém. Soc. méd. des hôpit. 1908. S. 94.
99. Morgenroth und Reiher, Zur Kenntnis der durch Toxolecithide erzeugten Anämien und deren medikamentöse Beeinflussung. Berliner klin. Wochenschr. 1907. Nr. 38.
100. Cantacuzène, Sur les variations quantitatives et qualitatives des globules rouges provoqués chez le lapin par l'injection des sérums hémolytiques. Ann. Pasteur. **14**. 1900. S. 378.
101. Muir and Nee, The anaemia produced by a haemolytic serum. Journ. of path. and bacteriol. **16**. 1912. S. 410.
102. Isaac und Moeckel, Über experimentelle schwere Anämien durch Saponinsubstanzen. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1910. S. 471.
103. Morawitz, Blut und Blutkrankheiten. Handb. d. inn. Med. v. Mohr u. Stähelin. **4**. Berlin 1912.
104. v. Liebermann und Fillinger, Die Resistenz der Erythrocyten bei gesunden und kranken Menschen, nebst einer einfachen Methode zu ihrer Bestimmung. Deutsche med. Wochenschr. 1912. S. 462.
105. Groß, Studien über Hämolyse. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **62**. 1910. S. 1.
106. Snapper, Einfluß des Auswaschens auf die Resistenz der roten Blutkörperchen. Biochem. Zeitschr. **43**. 1912. S. 266.
107. Costa et Fayet, De la résistance globulaire chez quelques espèces animales. Rev. de path. com. **12**. 1912. S. 1.
108. Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre. **3**. Wiesbaden 1904. S. 186.
109. Snapper, Vergleichende Untersuchungen über junge und alte rote Blutkörperchen. Biochem. Zeitschr. **43**. 1912. S. 256.

110. Besançon et Labbé, Traité d'Hématologie. 1904.
111. Sandaya, Untersuchungen über die Resistenz menschlicher Erythrocyten bei verschiedenen Krankheiten. Dissert. Göttingen 1912.
112. v. Stejskal, Über hämolytischen Ikterus und über das Auftreten hämolytischer Vorgänge bei diesem und bei perniziöser Anämie. Wiener klin. Wochenschr. 1909. Nr. 19.
113. Pel, Über familiären hämolytischen Ikterus nebst einigen Bemerkungen über das Vorkommen von Gallenfarbstoffen im Blut und im Harn. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **106**. 1912. S. 239.
114. Roth, Über die hämolytische Anämie. Ebenda. **106**. 1912. S. 137.
115. Hertz, A propos de la résistance des hématies normaux et sensibilisés. Arch. d. malad. du cœur, des vaiss. et du sang. 1912. S. 731.
116. Orban, Über gewerbliche Vergiftungen mit Beziehung auf die Liebermannsche Blutprobe. Deutsche med. Wochenschr. 1912. S. 2019.
117. Tasawa, Über den Einfluß des Alkohols auf die Resistenz der roten Blutkörperchen gegenüber hämolytischen Agentien. Zeitschr. f. Immunitätsforschung. **18**. 1913. S. 430.
118. Handrick, Über die Beeinflussung der Resistenz der Erythrocyten durch hämotoxische Substanzen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **107**. 1912.
119. v. Limbeck, Über die durch Gallenstauung bewirkten Veränderungen des Blutes. Zentralbl. f. inn. Med. **17**. 1896. S. 833.
120. Lang, Über die Resistenz der Erythrocyten gegen hypisotonische Kochsalzlösungen bei Magenkrebs. Zeitschr. f. klin. Med. **47**. 1902. S. 153.
121. Morawitz und Pratt, Einige Beobachtungen bei experimentellen Anämien. Münchner med. Wochenschr. 1908. Nr. 35.
122. Itami und Pratt, Über Veränderungen der Resistenz und der Stromata roter Blutkörperchen bei experimentellen Anämien. Biochem. Zeitschr. **18**. 1909. S. 302.
123. Rosenthal, Die sogenannte Pachydermie der Erythrocyten bei Phenylhydrazinanämie. Folia haemat. **10**. 1910. S. 253.
124. Sattler, Über experimentell erzeugte allgemeine Resistenzerhöhung der roten Blutkörperchen. Ebenda. **9**. 1910. S. 216.
125. Iscovesco, Physiologie des globules rouges. Mécanisme autorégulateur de l'hématopoièse. Semaine méd. 1912. S. 452.
126. Widal et Philibert, La fragilité globulaire chez certains ictériques congénitaux. Gaz. des hôpit. 1907. S. 1275.
127. Foix et Salin, Un cas d'hémoglobinurie paroxystique à frigore par altérations globulaires. Bull. et mém. Soc. méd. des hôpit. 1909. S. 94.
128. Hijmans van den Bergh, Ictères hémolytiques avec crises hémoglobinuriques. Fragilité globulaire. Rev. de méd. 1911. S. 63.
129. Bürger, Über Iso- und Autohämolysine im menschlichen Blutserum. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **10**. 1912. S. 191.
130. Dufourt, Autolysines et isolysines. Leurs rapport entre elles et avec la résistance globulaire. Progr. méd. **41**. 1913. S. 57.
131. Rywosch, Vergleichende Untersuchungen über die Resistenz der Erythrocyten einiger Säugetiere gegen hämolytische Agentien. Pflügers Arch. **116**. 1907. S. 229.
132. Heuberger und Stepp, Über die Saponinresistenz der roten Blutkörperchen des Menschen bei verschiedenen Krankheiten. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **106**. 1912. S. 525.
133. Port, Die Resistenz der Erythrocyten. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **69**. 1912. S. 307.
134. Kraus, Pötzl, Ranzi und Ehrlich, Über das Verhalten menschlicher und tierischer Blutkörperchen gegenüber Kobragift unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Wiener klin. Wochenschr. 1909. Nr. 29.
135. Schwarz, A comparative study of the Wassermann and Weil cobravenom reactions for syphilis. New York med. journ. 1912. S. 23.

136. Pascucci, Die Wirkung von Blutgiften auf Membranen aus Lecithin und Cholesterin. Hofmeisters Beitr. **6**. 1905. S. 552.
137. Meyer, K., Über den Mechanismus der Saponinhämolyse. Ebenda. **11**. 1908. S. 357.
138. Lévy, De l'ictère infectieux chronique splénomégalique (Hayem). Thèse de Paris. 1898.
139. Strauß, Über die erworbene Form des chronischen, acholurischen Ikterus mit Splenomegalie. Berliner klin. Wochenschr. 1906. S. 1590.
140. Klaus und Kalberlah, Über chronischen Ikterus. Ebenda. 1906. S. 1471.
141. Nolf, Les hémolysines au point de vue expérimentale. Congr. franç. Lyon 1911.
142. Maidorn, Zur Chemie der Blutgiftanämien. Biochem. Zeitschr. **45**. 1912. S. 328.
143. Widal, Abrami et Brulé, A propos du rôle hémolytique de la rate normale. Compt. rend. Soc. biol. à Paris. **72**. 1912. S. 694.
144. Achard, Foix et Salin, Action comparée de quelques extraits d'organe sur l'hémolyse. Ebenda. **72**. 1912. S. 435.
145. Weill, O., Hémolyse locale et hémolyse splénique. Arch. intern. de physiol. **12**. 1912. S. 180.
146. Gilbert et Chabrol, L'hémolyse splénique dans l'intoxication par la toluylènediamine. Compt. rend. Soc. biol. à Paris. 1911. S. 146.
147. Pel, Über die Resistenz der roten Blutkörperchen gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen bei entmilzten Hunden. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **106**. 1912. S. 592.
148a. Pearce, Austin and Musser, The relation of the spleen to blood destruction and regeneration to a hemolytic jaundice. The changes in the blood following splenectomy and their relation to the production of hemolysis jaundice. Journ. of exper. med. **16**. 1912. S. 758.
148b. Pearce, Austin and Krumbhaar, Reactions to hemolytic serum at various intervalls after splenectomy. Journ. of exp. med. **16**. 1912. S. 363.
149. Banti, Gaz. degli osped. 1895. Nr. 47 (zit. bei Micheli[41]).
150. Joannowicz, Experimentelle Untersuchungen über Ikterus. Zeitschr. f. Heilk. 1904. Heft 1.
151. Panum, Experimentelle Untersuchungen über Transfusion. Virchows Arch. **27**. 1863.
152. Morawitz, Die Behandlung schwerer Anämien mit Bluttransfusion. Münchner med. Wochenschr. 1907. Nr. 16.
153. Weber, Über die Behandlung schwerer Anämien mit Menschenblut-Transfusion. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **97**. 1909. S. 165.
154. Kepinow, Über den Einfluß der Blutkörperchenlipoide auf die Blutbildung Biochem. Zeitschr. **30**. 1911.
155. Zahn, Experimentelle Untersuchungen über Eisenwirkung. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **104**. 1911. S. 245.
156. Widal et Rostaine, Sérothérapie préventive de l'attaque d'hémoglobinurie paroxystique. Compt. rend. Soc. biol. à Paris. **58**. 1905. S. 397.
157. Gläßner und Pick, Serotherapeutische Beobachtungen bei der paroxysmalen Hämoglobinurie. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **9**. 1911. S. 381.
158. Reicher, Ätiologie und therapeutische Versuche bei perniziöser Anämie Berliner klin Wochenschr. 1908. Nr. **41** u. 42.
159. Ransom, Saponin und sein Gegengift. Deutsche med. Wochenschr. 1901. Nr. 13.
160. Meyerstein, Über den Einfluß des Cholesterins auf die Seifenhämolyse. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **60**. 1909. S. 385.
161. Pringsheim, Über die Beeinflussung des hämoglobinurischen Anfalls durch Cholesterin. Münchner med. Wochenschr. 1912. Nr. 32.

I. Der normale Blutzerfall.

Das Blut als Vermittler des Stoffwechsels bietet in seiner Zusammensetzung, im chemischen Gehalt der Blutflüssigkeit dauernd beträchtliche Schwankungen dar. Aber auch seine körperlichen Elemente sind einem lebhaften Wechsel unterworfen, wobei die roten Blutkörperchen das überwiegende Interesse beanspruchen, so daß, wenn man von Blutzerfall schlechthin spricht, der Zerfall der Erythrocyten gemeint ist.

Ständig gehen Erythrocyten in großer Zahl zugrunde und ständig werden dafür neue gebildet, und zwar ist diese Zerstörung und Regeneration (Hämatolyse und Hämatopoëse) so fein aufeinander eingestellt, daß beim einzelnen Individuum die Änderungen im Gesamtgehalt an Erythrocyten unter normalen Bedingungen sicherlich nur sehr gering sind.

Man hat versucht, über den Grad des normalen Blutzerfalls, d. h. über die Lebensdauer des Blutes sich ein Urteil zu bilden. So schätzt Hofmeister (zit. nach D. Gerhardt[1]) den täglichen Blutzerfall auf 2 Proz. des Gesamtblutes, während Quincke[2]) die Lebensdauer der einzelnen Erythrocyten auf mindestens 2 bis 3 Wochen, Brugsch und Retzlaff[3]) sie auf 20 Tage veranschlagen. Hierbei benutzt Quincke für seine Berechnung (auf die möglichen Fehlerquellen macht er besonders aufmerksam) den Zeitpunkt, an dem nach der Transfusion von Blut beim normalen Hunde der Hämoglobingehalt wieder zum ursprünglichen Wert zurückgekehrt ist. Brugsch und Retzlaff legen dagegen dem von ihnen angegebenen Werte die bei Gallenfistelhunden täglich gebildete Menge von Gallenfarbstoff zugrunde, deren Muttersubstanz ja das Hämoglobin darstellt. Berücksichtigt man nun noch, daß von Latschenberger[4]) die Lebensdauer des Blutes auf 12 Tage angenommen wurde, so ergibt sich, daß man selbst mit Hilfe des Tierversuchs noch weit davon entfernt ist, einen zuverlässigen Wert angeben zu können. Ganz unmöglich aber ist es wohl, zurzeit das Maß des jeweiligen Blutzerfalls für den einzelnen Menschen zu bestimmen.

Zwar zeigen die jüngst von Eppinger[5]) veröffentlichten Zahlen, welche enormen Unterschiede in der Urobilinausscheidung unter pathologischen Umständen vorkommen können. Mehr als eine ungefähre Vorstellung über die Größe des Blutzerfalls kann man aber, wie auch Eppinger betont, daraus nicht gewinnen. Denn nach Brugsch und Retzlaff[6]) spielen bei der Bildung und Ausscheidung des Urobilins sehr komplexe Verhältnisse eine Rolle, so daß der Gehalt von Stuhl und Urin an Abkömmlingen des Gallenfarbstoffes keinen sicheren Schluß auf den Blutzerfall erlaubt.

Auch über die Stätten und den Mechanismus des normalen Blutzerfalls scheint sich eine allgemein anerkannte Ansicht noch nicht Geltung verschafft zu haben. Wenigstens findet man darüber meist nur recht spärliche und zum Teil differente Angaben. Doch ist diese Frage schon wiederholt und eingehend bearbeitet worden.

Hunter[7]) unterscheidet zwei Arten von Hämatolyse, eine aktive innerhalb der Gefäße, wobei zunächst Hämoglobin aus den Erythrocyten vor ihrem Zerfall austritt, ein Vorgang, der auch von Christomanos[8]) angenommen wird, und eine passive durch die Wirksamkeit besonderer Zellen in der Milz, im gastrointestinalen Capillarnetz, im Knochenmark und in den Lebercapillaren. Wenn man von einzelnen wenig wahrscheinlichen Anschauungen absieht, z. B., daß auch die Niere eine blutzerstörende Wirkung ausübt, wie das Gabbi[9]) auf Grund der Untersuchungen von Vivenza[10]) annimmt, so werden im übrigen wesentliche Funktionen bei der Blutzerstörung vor allem der Leber und der Milz zugeschrieben.

So hat Quincke[2]) schon vor Jahren darüber die Ansicht gewonnen, daß die zu eliminierenden Erythrocyten in den genannten Organen (und auch im Knochenmark) von weißen Blutkörperchen bzw. Zellen der Milzpulpa aufgenommen, festgehalten und weiter verarbeitet werden. Ein Teil des Hämoglobins dient nach Abspaltung des Eisens in der Leber zur Bereitung des Gallenfarbstoffes, der eisenhaltige Komplex der Erythrocyten wird zu Eisenalbuminaten umgewandelt, die sich in Leber, Milz und Knochenmark, in körniger und in gelöster Form mikrochemisch nachweisen lassen und wohl bei der Neubildung der Erythrocyten wieder benutzt werden. Diese Vorstellungen sind durch die Untersuchungen der folgenden Jahre nur wenig modifiziert und erweitert worden.

Denn obwohl Bain[11]) in Durchströmungsversuchen an der überlebenden Hundemilz nur eine sehr geringe Abnahme der Erythrocyten ermitteln konnte, so ist es doch wohl zweifellos, daß die Milz beim Untergang der Erythrocyten einen hervorragenden Anteil hat: Man findet in der Milz zahlreiche, von Hunter[7]), von Gabbi[9]) und anderen genauer beschriebene Zellen (Erythrophagen, cellule globulifere), die Erythrocyten oder deren Trümmer in sich aufgenommen haben. Beachtung verdienen hier auch die Beobachtungen nach der Milzexstirpation, die, wie man seit langem weiß, ohne Gefährdung des Lebens ertragen wird (vgl. die Zusammenstellung bei Vulpius[12]). Pugliese[13]) beobachtete hierbei an Hunden mit Gallenfistel eine auffällige Abnahme an Farbstoffen in der Gallenflüssigkeit. Er deutet dies in der Weise, daß die Milz die Funktion hat, die Stoffe, die die Leberzellen für die Erzeugung der Galle benutzen, abzufangen, um sie später durch die Pfortader der Leber zuzuführen.

Ferner zeigte sich unmittelbar nach der Milzexstirpation in den Tierversuchen von Freytag[15]) (ein ähnlicher Fall aus der menschlichen Pathologie wurde von Küttner[14]) mitgeteilt) im allgemeinen Kreislauf eine Zunahme der Erythrocyten und des Hämoglobins, offenbar infolge des Ausfalls der hämatolytischen Funktion der Milz. Es ist anzunehmen, daß in dieser Hinsicht sehr bald andere Organe, besonders das Knochenmark, vikariierend eintreten können (Lapique und Calgareaun[16]), da sich einige Zeit nachher sogar eine Abnahme der Erythrocyten einstellt. Dabei ist wohl die von Asher[17]) und seinen Mit-

arbeitern gefundene Tatsache von Bedeutung, daß die Milz im Eisenhaushalt eine hervorragende Rolle spielt, indem sie das im Stoffwechsel freiwerdende Eisen zu speichern und dem Organismus zu erhalten vermag.

Daß auch die Leber mit dem Untergang der Erythrocyten in engem Zusammenhang steht, darauf deutet ohne weiteres die Gallenfarbstoffproduktion und ferner die von Quincke[2]) bei gesteigertem Blutzerfall ermittelte Siderosis hin, die sich gerade in der Leber besonders stark entwickelt. Auch die Durchblutungsversuche von Bain[11]), in denen das aus der Katzenleber abströmende Blut eine starke Verminderung der Erythrocyten zeigte, können als Beweis für die hämatolytische Funktion der Leber herangezogen werden.

Allerdings muß man zugeben, daß es damit noch nicht entschieden ist, ob die Organe der Hämatolyse, Leber und Milz und im gleichen Sinne wie letztere auch Drüsen und Knochenmark primär und aktiv am Prozeß der Blutzerstörung mitwirken, ihn gewissermaßen einleiten, oder ob sie die bereits zerstörten Erythrocyten nur aufspeichern und ev. weiter verarbeiten. Während durch die mikroskopischen Befunde von Gabbi[9]) und Heinz[18]) eine aktive Funktion der Milz wahrscheinlich gemacht wird, ist von Ponfick[19]) und später von anderen, z. B. von Paton und Goodall[20]), angenommen worden, daß die Milz nur die Aufgabe habe, die Schlacken des Blutes abzufangen, und auch für die Leber ist es jedenfalls nicht bewiesen, daß sie normalerweise intakte Erythrocyten zu zerstören imstande ist.

Auf Grund des vorhandenen Materials aber darf man sich wohl in großem Umrisse etwa vorstellen, daß die Erythrocyten innerhalb der Blutbahn eine Destruktion irgendwelcher Art erleiden, ohne allerdings hier in der Norm völlig aufgelöst zu werden, ferner, daß die so funktionsuntüchtig gewordenen Erythrocyten zum größten Teil in der Milz von bestimmten Zellen aufgenommen und zerstört werden und daß dann die Leber die weitere Verarbeitung der Abbauprodukte übernimmt, die durch die Pfortader zu ihr gelangen.

In neuerer Zeit sind nun eine Reihe von pathologischen Zuständen eingehender untersucht worden, die allem Anschein nach durch einen abnormen Blutzerfall bedingt sind. Die Ergebnisse dieser klinisch-experimentellen Arbeiten sind geeignet, auch die physiologischen Verhältnisse in mancher Hinsicht zu klären. Die Krankheitsbilder, die hier in Betracht kommen und die für ihr Zustandekommen wichtigen Faktoren sollen im folgenden besprochen werden.

II. Symptome und Krankheitsbilder bei pathologischem Blutzerfall.

Es ist zu erwarten, daß sich ein pathologischer Blutzerfall letzten Endes durch eine Abnahme oder eine Steigerung vom normalen unterscheidet. Auf eine Verminderung des Blutzerfalls durch Ausfall von hämatolytischen Faktoren führte man anfangs die Erythrämie zu-

rück, die von Vaquez[21]) zuerst beschrieben wurde und durch einen abnorm hohen Gehalt des Blutes an Erythrocyten und Hämoglobin charakterisiert ist. Das Vorkommen einer derartigen Affektion ist vielfach bestätigt worden, jedoch wird jetzt fast allgemein eine Überproduktion von Erythrocyten als Ursache angenommen (Türk[22]), Lommel[23]).

In der Pathologie des Blutzerfalls besitzt daher nur seine Steigerung über das normale Maß eine klinische Bedeutung. Als das sicherste Zeichen eines pathologisch gesteigerten Blutzerfalles ist wohl das Auftreten von freiem Hämoglobin im Serum und im Urin (Hämoglobinämie und Hämoglobinurie) zu betrachten. Allerdings tritt dieses Symptom nur selten in Erscheinung, und zwar nur dann, wenn eine größere Menge von Erythrocyten innerhalb der Blutbahn zerstört wird. Auch ist der Nachweis einer Hämoglobinämie mit beträchtlichen Schwierigkeiten verknüpft, weil zu diesem Zwecke die Blutentnahme und die Abtrennung des Serums besonders vorsichtig erfolgen muß, um zufällige Hämoglobinbeimengungen zu vermeiden.

Um so mehr Wichtigkeit besitzt deshalb das Auftreten einer Hämoglobinurie, die sich nach den Untersuchungen von Ponfick[19]) aber erst einstellt, wenn mindestens $^1/_{60}$ der gesamten Blutmenge, d. h. also für den Menschen 70 bis 80 ccm der Zerstörung anheim gefallen sind. Dann sind Leber und Milz nicht mehr imstande, die Residuen der Erythrocyten vollständig zu verarbeiten, aber nur deshalb nicht, weil ihnen zu plötzlich eine so große Aufgabe zugewiesen wird. Ihre Leistungsfähigkeit ist tatsächlich viel größer. Denn Schurig[24]) konnte zeigen, daß bei Kaninchen auf subcutanem Wege, also bei langsamer Resorption, eine Menge Hämoglobin, die einem Viertel des gesamten Blutes entspricht, einverleibt werden kann, ohne eine Hämoglobinurie auszulösen.

Klinisch kommt dieses Symptom zur Beobachtung, vor allem bekanntlich bei der paroxysmalen Hämoglobinurie, wo es ja auch das Wesen des ganzen Krankheitsbildes bezeichnet. Denn die übrigen Symptome, Schüttelfrost, Fieber, Abgeschlagenheit usw., lassen sich zwanglos aus einer toxischen Wirkung der freigewordenen Blutbestandteile, etwa der Stromata, erklären, wofür auch die experimentellen Ergebnisse, z. B. von Barrat, Wackelin und Barrington Yorke[25]) einen Anhaltspunkt bieten.

Ferner tritt eine Hämoglobinurie bei manchen Vergiftungen auf, z. B. nach Schlangenbissen, nach Genuß von giftigen Pilzen, nach der Verabreichung von Extraktum fil. mar. offenbar infolge der Wirkung von Substanzen, die das Blut direkt auflösen. Nicht so einfach zu erklären sind die Formen von Hämoglobinurie, die sich gelegentlich bei Neugeborenen (Winkelsche Krankheit[26]) und in der Gravidität (Brauer[27]) zeigen. Hier wird man die endogene Bildung von besonderen Toxinen, wie sie später zu besprechen sind, in Betracht ziehen müssen. Dagegen dürfte bei der Hämoglobinurie, die manche Infektionskrankheiten, z. B. Malaria, Recurrens darbieten, eine mehr mechanische Zerstörung durch die Mikroorganismen eine Rolle spielen. Allerdings scheint die Malaria noch eine Sonderstellung insofern einzunehmen, als das Bild

des Schwarzwasserfiebers auf kompliziertere Verhältnisse, scheinbar auf ein Zusammenwirken der Malaria-Plasmodien und des therapeutisch verabreichten Chinins zurückzuführen ist (Murri[28]), Külz[29]).

Es kann also unter verschiedenen Bedingungen zu einer Hämoglobinurie als dem Ausdruck einer Steigerung des Blutzerfalls kommen. Immerhin ist dies Ereignis, wie schon oben gesagt, recht selten, viel seltener jedenfalls als die Zustände, bei denen die Erythrocyten längere Zeit hindurch in vermehrter Weise zugrunde gehen. Natürlich werden hier nicht dauernd so viel Erythrocyten zerstört, daß sich eine Hämoglobinurie ausbilden kann. Vielmehr sind es im wesentlichen drei andere Symptome, in denen sich klinisch ein chronisch gesteigerter Blutzerfall äußert, und auf die in ihrer Entstehung und Bedeutung näher einzugehen ist, die Anämie, der Ikterus und der Milztumor.

Damit eine Anämie, d. h. ein verminderter Gehalt des Blutes an Erythrocyten und Hämoglobin zustande kommt, ist es nicht nur notwendig, daß mehr Erythrocyten als in der Norm zerstört werden, sondern daß auch die Tätigkeit der blutbildenden Organe, d. h. des Knochenmarks unzureichend wird. Im allgemeinen ist das Knochenmark sehr wohl imstande, vermehrten Ansprüchen zu genügen, wie der verhältnismäßig rasche Blutersatz selbst nach größeren Hämorrhagien beweist. Zweifellos gibt es nun Anämien, bei denen eine Schädigung des Knochenmarks, also eine Myelopathie im Vordergrunde steht, z. B. bei Knochenmarkstumoren, ferner bei manchen Zuständen allgemeiner Kachexie. Auch für die perniziöse Anämie ist bekanntlich von Ehrlich[30]) und seiner Schule eine derartige Genese angenommen worden. Doch sprechen einige wichtige Zeichen, die Siderosis von Milz und Leber, das Auftreten von zahlreichen Knochenmarkselementen im zirkulierenden Blut zu ungunsten dieser Auffassung, so daß die meisten Autoren gegenwärtig diese Erkrankung in ursächlichen Zusammenhang mit einem gesteigerten Blutzerfall bringen. Allgemein anerkannt ist eine solche Ätiologie für die Bothriocephalus-Anämie, die ja der perniziösen Anämie klinisch sehr nahe steht. Allerdings wird von Schaumann[31]) neuerdings betont, daß hierbei auch konstitutionelle Momente eine Rolle spielen, nachdem er früher zusammen mit Tallqvist[32]) beim Studium der Pathogenese dieser Affektion aus den Bandwurmleibern ein hämolytisches Agens hatte isolieren können.

Ebenso gibt es unter den sogenannten sekundären Anämien einige Formen, z. B. jene innerhalb der Gravidität, ferner bei Lues, Malaria und bisweilen bei malignen Neubildungen, die ihrem ganzen Verlaufe nach als Ursache einen gesteigerten Blutzerfall nahelegen.

Bekannt ist ferner, daß sich als Folge und sogar als hauptsächlichstes Symptom eines gesteigerten Blutzerfalls gelegentlich ein Ikterus entwickeln kann, der nach den Untersuchungen von Naunyn und Minkowski[33]), Stadelmann[34]), Affanasiew[35]) als ein polycholischer aufzufassen ist, indem von der im Übermaß produzierten, zähen und farbstoffreichen Zelle ein Teil in die Lymphbahnen der Leber und so in das Blut übertritt.

Festzuhalten ist jedenfalls, daß auch dieser Ikterus nur unter der Mitwirkung der Leber eintritt, d. h. hepatogen ist. Die Entstehung eines Ikterus ohne Beteiligung der Leber ist nach den Untersuchungen von Naunyn[33—34]) und der anderen schon mit ihm genannten Autoren abzulehnen, obwohl dies neuerdings wieder von Widal[36]) und seinen Mitarbeitern, ferner von Guillain und Troisier[37]) vermutet wird. Allerdings kann als erwiesen gelten, daß diesen Formen von Ikterus mehr oder weniger primär eine Erkrankung des Blutes zugrunde liegt, und besonders daß diese gegenüber der Tätigkeit der Leber prävaliert.

Hierher gehört zunächst der Ikterus, wie er durch Toluylendiamin und ähnliche Gifte zugleich mit hochgradiger Anämie experimentell erzeugt werden kann, und aus der menschlichen Pathologie der Ikterus neonatorum, und ferner jene Erkrankung, die als hämolytischer Ikterus besonders von französischen Autoren neuerdings vielfach studiert worden ist. Ihre wesentlichsten Symptome sind ein chronischer Ikterus von wechselndem Grade ohne Entfärbung des Stuhls, eine Anämie mit ausgesprochener Resistenzverminderung der Erythrocyten sowie ein Milztumor, der nur selten fehlt. Es lassen sich zwei Haupttypen der Erkrankung unterscheiden, je nachdem sie als familiäre, kongenitale Minkowski[38]), Chauffard[39]) oder als erworbene Affektion (Widal[36]) auftritt. Man könnte dann noch weitere Gruppen abzweigen, die Fälle von mehr akutem Verlauf (Chauffard, Troisier und Girard[40]), ferner mit Remissionen und Exacerbationen, sowie in Kombination mit Hämoglobinurie (Lit. bei Micheli[41]) vorkommen.

Der Ikterus bei manchen Infektionskrankheiten ist wohl überwiegend durch direkte Schädigungen der Leber bedingt und läßt sich deshalb nur zum kleineren Teile hier anreihen, z. B. derjenige wiederum bei Malaria und vielleicht auch im Sekundärstadium der Lues. (Lit. bei Guillain und Troisier[37]).

Wenn man sich vergegenwärtigt, daß die Erythrocyten ihren Untergang vor allem in der Milz finden, so ergibt sich ohne weiteres, wie sich bei gesteigertem Blutzerfall eine Vergrößerung der Milz ausbilden kann. Tatsächlich findet man sowohl bei der Hämoglobinurie, wie auch bei vielen Anämien und bei den genannten Formen von Ikterus meist einen mehr oder weniger beträchtlichen Milztumor. Man wird im allgemeinen geneigt sein, diesen als die Folge der Ansammlung von „Schlacken" des Blutes, also als einen „spodogenen" zu betrachten, dessen einfachstes Beispiel der Milztumor bei der paroxysmalen Hämoglobinurie darstellt. Für manche Arten der Milzschwellung sind aber gerade neuerdings auch andere Zusammenhänge erwogen worden.

Es gibt Krankheitsbilder, bei denen neben einer Anämie der Milztumor so im Vordergrunde steht, daß man sie einfach beschreibend mit einem von Strümpell (zit. v. Ellermann[42]) stammenden Ausdruck als Anaemia splenica bezeichnet hat. Banti[43]) hat nun für die nach ihm benannte Krankheit, die bekanntlich eine Kombination von Anämie, Milztumor und Lebercirrhose darbietet, angenommen, daß hier eine primäre Milzerkrankung vorliege. Allerdings ist dies von Chiari[44]) und Mar-

chand[45]) bestritten, jedoch von anderer Seite anerkannt worden (Senator[46]), Grawitz[47]), Umber[48]). Ähnliche Beziehungen nimmt man auch bei manchen tropischen Formen von Anämie mit Milztumor an, sei es, daß dieser als Folge von Infektionen (Kala-azar) oder auch ohne sicher nachweisbare Ursache zustande kommt.

Ebenso ist man bald nach dem Bekanntwerden der Formen von chronischem Ikterus geneigt gewesen, diesen in eine Abhängigkeit von einer Milzaffektion zu bringen (Minkowski[38]), Krannhals[49]). Andere Autoren, so Widal[50]), Benjamin und Sluka[51]), suchen zwar die Ursache der Affektion in einer Erkrankung des Blutes. Zuletzt aber hat Banti[52]) auf Grund von experimentellen Erfahrungen wiederum dargelegt, daß auch hier eine abnorme Tätigkeit der Milz das ausschlaggebende Moment darstellt. Er hat deshalb vorgeschlagen (a potiori fit denominatio), die Erkrankung nicht mehr hämolytischer Ikterus, sondern hämolytische Splenomegalie oder hämolytische, splenomegalische Anämie zu nennen.

Er und ebenso Lintwarew[53]) und jüngst auch Eppinger[55]) gehen sogar noch weiter, indem sie annehmen, daß auch bei manchen Formen von primärer perniziöser Anämie eine Affektion der Milz die eigentliche Krankheitsursache darstellt. Daß derartige Erörterungen nicht allein theoretische Bedeutung haben, geht aus den therapeutischen Ergebnissen hervor, die mit Hilfe der Milzexstirpation bei der Bantischen Krankheit und von Banti[52]) selbst wiederum ebenso von Micheli[41]) beim hämolytischen Ikterus, schließlich von Eppinger[55]) sogar bei der perniziösen Anämie erzielt worden sind.

Um aber auf derartige Maßnahmen und überhaupt auf klinische Einzelheiten näher eingehen zu können, ist es zweckmäßig, die ätiologischen Faktoren des gesteigerten Blutzerfalls, die ja bisher nur hier und da kurz angedeutet werden konnten, einigermaßen systematisch zu ordnen. Übrigens muß noch bemerkt werden, daß die skizzierten Symptome, Hämoglobinurie, Anämie, Ikterus, Milztumor, sich in mannigfaltiger Weise kombinieren können, so daß die hierher gehörigen Krankheitsbilder mit den genannten sicherlich nicht erschöpft sind.

Um nun das Zustandekommen eines pathologisch gesteigerten Blutzerfalls zu erklären, hat man zumeist angenommen, daß dabei abnorme hämolytische Agentien in Aktion treten, die zu ermitteln das Ziel einer größeren Anzahl von Arbeiten gewesen ist. Ein gesteigerter Blutzerfall wird sich aber auch einstellen, wenn die Erythrocyten infolge einer fehlerhaften Konstitution zu schnell abgenutzt werden und schließlich, wenn die normalen hämatolytischen Organe ihre Funktion in übermäßiger Weise ausüben.

III. Über Hämolyse und hämolytische Substanzen.

Unter Hämolyse versteht man den Austritt des Hämoglobins aus dem Innern der Erythrocyten, so daß die Flüssigkeit in der sie suspendiert sind, durchsichtig rot, lackfarben wird. Übrigens wird von

mancher Seite (vgl. Boruttau[54]) dieser Vorgang auch einfach als Aufhellung des Blutes bezeichnet und der Ausdruck Hämolyse nur für die lytischen Wirkungen des Blutserums angewandt. In welcher Weise die Ablösung des Hämoglobins von den übrigen Zellbestandteilen erfolgt, ist nicht ganz sichergestellt, da über den Bau der Erythrocyten. über das Vorhandensein eines inneren Gerüstwerkes oder einer umhüllenden Schicht die Anschauungen noch auseinander gehen (vgl. die Zusammenstellung bei Nägeli[55]), Grawitz[47]). Aber es läßt sich aus dem Streit der Meinungen wohl die vermittelnde Ansicht gewinnen (Hammarsten[56]), daß die Erythrocyten von einer Membran umgeben sind und in ihrem Innern als Stroma ein Protoplasmanetz enthalten (Hamburger[57]), in dessen Maschen sich das Hämoglobin findet.

Werden rote Blutkörperchen in Salzlösungen gebracht, deren osmotischer Druck dem des Blutserums entspricht, so behalten sie ihre Form unverändert bei; in hypertonischen Lösungen schrumpfen sie, in hypotonischen quellen sie durch Aufnahme von Wasser auf, so daß schließlich die umhüllende Membran platzt und das Hämoglobin frei gemacht wird.

Es gibt nun eine Reihe von Substanzen: Äther, Alkohol, Chloroform, ferner Saponin, Gallensäuren, höhere Fettsäuren und ihre Salze, die den gleichen Effekt hervorrufen, d. h. hämolytisch wirksam sind, aber nicht infolge einer Störung der osmotischen Verhältnisse, sondern mittels eines andern Mechanismus. Landsteiner und Raubitschek[58]) und ebenso Meyerstein[59]) haben zeigen können, daß ähnlich wie Alkohol, Äther usw. auch die anderen genannten Substanzen enge chemisch-physikalische Beziehungen zu den Lipoiden besitzen. Ferner ist durch Bang und Forßmann[60]) für die Stromata und durch Albrecht und Hedinger[61]) für die Erythrocytenmembran der Gehalt an Lipoiden sichergestellt worden. Man wird daher annehmen dürfen, daß die genannten hämolytischen Substanzen die Erythrocytenlipoide lösen oder adsorbieren und dadurch den Austritt des Hämoglobins ermöglichen.

Substanzen ähnlicher Art sind von Korschun und Morgenroth[62]) in Extrakten aus normalen Organen, von Kullmann[63]) in Carcinomextrakten, von Raubitschek[64]), von Mutermilch[65]) u. a. in den Filtraten von Bakterienkulturen, von Ford[66]) in manchen Pilzen, von Kyes und Sachs[67]) in Schlangengiften gefunden worden. Es entsteht die Frage, ob derartige Substanzen für Vorgänge im menschlichen Organismus verantwortlich zu machen sind. Es war daher von Wichtigkeit, daß von Schaumann und Tallqvist[32]) in den Leibern von Bothriocephalus latus, der bekanntlich beim Menschen schwere Anämien hervorrufen kann, ein hämolytischer Körper nachgewiesen wurde, der von Faust und Tallqvist[68]) als Ölsäure-Cholesterinester identifiziert werden konnte. In der folgenden Zeit gelang es, im Tierversuch durch Verfütterung und subcutane Injektion von ölsaurem Natron anämische Zustände herbeizuführen (Faust und Schmincke[69]), Schmincke und Flury[70]), ein Ergebnis, das auch für die menschliche Pathologie wertvoll erscheinen mußte.

Allerdings ließ sich einwenden, daß das ölsaure Natron schon unter normalen Bedingungen im Organismus vorhanden ist und daß ferner seine hämolytische Wirksamkeit durch Eiweißkörper z. B. solche des Serums aufgehoben werden kann (vgl. v. Liebermann[71]). Ich konnte jedoch nachweisen[72]), daß dieser durch das Blutserum bedingte Schutz kein absoluter ist, daß es vielmehr gelingt, bei Kaninchen durch Injektion von ölsaurem Natron innerhalb der Blutbahn eine Hämolyse hervorzurufen, die sich in dem Auftreten einer Hämoglobinurie dokumentiert. Daher darf wohl trotz mehrfach geäußerter Bedenken (vgl. D. Gerhardt[73]) die Bedeutung der Ölsäure für die Entstehung anämischer Zustände nicht völlig von der Hand gewiesen werden, wie ja auch Lüdke und Fejes[74]) neuerdings wieder zeigen konnten, daß sich mit fettsäurehaltigen Extrakten aus Darmbakterien experimentell Zustände vom Typus der perniziösen Anämie erzeugen lassen. Auch ist zu beachten, daß sich bei der perniziösen Anämie recht häufig Magen-Darmstörungen finden und daß bei einer konsequenten Spülbehandlung (Grawitz[47]) bisweilen eine auffällige Besserung der Anämie erzielt wird. Man hat vermutet, daß im Magen-Darmkanal toxische Hämolysine ihren Ursprung haben (Hunter[75]) und Berger und Tsuchiya[76]) haben direkt nachgewiesen, daß Extrakte der Darmschleimhaut bei Biermerscher Anämie viel stärker hämolytisch wirksam waren als bei normalen Individuen. Zwar ist dies von v. Stejskal[77]) nicht bestätigt worden. Jedoch ist hier noch ein anderer Zusammenhang denkbar (Faust und Tallqvist[68]), Schmincke und Flury[70]), Meyerstein[72]), nämlich daß infolge von Darmstörungen die Fettverdauung geschädigt wird, so daß der Gehalt des Blutes an Ölsäure absolut oder im Verhältnis zu dem als Schutzkörper wirkenden Neutralfett pathologisch gesteigert wird, wie ich das früher im einzelnen ausgeführt habe[72]). Dabei kann ganz dahingestellt bleiben, ob gerade die Ölsäure oder vielmehr andere chemisch nahestehende Substanzen hier die Hauptrolle spielen, da ich für die Stearinsäure und Palmitinsäure eine ganz ähnliche Wirksamkeit bereits nachweisen konnte.

Es ist sogar unter Berücksichtigung der Fettsäurehämolyse möglich, ein Verständnis zu gewinnen für die Wirkungsweise gewisser anderer Blutgifte. Man kennt schon seit längerer Zeit Substanzen: Glycerin, Toluylendiamin, Phenylhydrazin, mit denen man nach dem Vorbilde von Silbermann[78]) experimentell Anämien erzeugen kann Samuely[79]), Tallqvist[80]), v. Domarus[81]) u. a.). Nun wirken diese Substanzen gar nicht hämolytisch (Joannowicz und Pick[82]), oder nur in sehr hohen Dosen (Parisot[83]), so daß ihre anämisierende Wirkung nicht einfach mit einer Hämolyse innerhalb der Blutbahn erklärt werden kann. Man hat daher angenommen, daß z. B. aus dem Toluylendiamin im Tierkörper vielleicht durch Oxydation ein Umwandlungsprodukt gebildet wird, das die Zerstörung der roten Blutkörperchen herbeiführt (Kunkel[84]).

Tatsächlich sah Heinz[16]) bei ähnlichen Vergiftungen in den roten Blutkörperchen gewisse Degenerationszeichen, Körnchenbildungen, auf-

treten. Jedoch zeigte das Blut von Tieren, die mit Toluylendiamin vergiftet waren, keine größere Zerstörbarkeit als das normale Blut, wie Joannowicz und Pick[82]) nachgewiesen haben. Dagegen konnten diese Autoren bei akuter und chronischer Toluylendiaminvergiftung aus der Leber der Versuchstiere hämolytische Lipoide gewinnen, die mit den oben erwähnten höheren Fettsäuren identisch sind oder ihnen sehr nahe stehen. Es ist also wohl möglich, daß die zuletzt besprochenen anämisierenden Substanzen, die man als plasmotrope (Grawitz[47]) im Gegensatz zu den eigentlich hämolytischen bezeichnet hat, erst durch die Bildung der letzteren im Organismus wirksam sind.

Bisweilen erfolgt nach Einverleibung dieser Gifte ein so starker Erythrocytenzerfall, daß ähnlich wie nach der intravenösen Injektion von Natron olein. Blutfarbstoff im Harne erscheint (Affanassiew[32]), jedoch wird dies verhältnismäßig selten und nur bei Anwendung ziemlich hoher Dosen beobachtet.

Für die menschliche Pathologie aber hat dieses Symptom ein besonderes Interesse, da es, wie schon erwähnt, das wesentlichste Symptom der paroxysmalen Hämoglobinurie darstellt. Auch hier ist ein hämolytisches Agens wirksam, jedoch von einer anderen Art, eines jener Hämolysine, deren Kenntnis wir der serologischen Forschung verdanken.

Schon früher war bei therapeutischen Bluttransfusionen die Tatsache aufgefallen, daß das Blut bestimmter Tierarten die Erythrocyten anderer Tiere aufzulösen vermag. (Vgl. Landois[85].) Die Untersuchungen von Bordet[86]) und Ehrlich[87]) haben dann gezeigt, daß es sich bei diesem Vorgang um eine Gesetzmäßigkeit handelt, und daß er durch zwei verschiedene, chemisch noch nicht definierte Substanzen des Serums bedingt ist. Die eine von beiden ist durch Erhitzen auf 56° zerstörbar („thermolabil"), die andere („thermostabile") wird durch Erwärmen nicht verändert und ist überhaupt von größerer Haltbarkeit. Nur beim Vorhandensein beider Substanzen kommt es zur Hämolyse, und auf Grund von Vorstellungen über die Art, wie diese bei den Substanzen zusammenwirken, wird die thermostabile von Ehrlich: Amboceptor, die thermolabile: Komplement genannt. Während nun letztere in jedem normalen Serum in größerer oder geringerer Menge vorhanden ist, ist das Vorkommen des Amboceptors inkonstant. Dagegen erlangt durch Vorbehandlung („Immunisierung") eines Tieres mit einer fremden Blutart das Serum dieses Tieres im allgemeinen einen hohen Gehalt an Amboceptoren, die „spezifisch" gegen die verwendeten Erythrocyten gerichtet sind. Das Komplement, dessen Menge bei der Immunisierung nicht zunimmt, vermag auch die Amboceptoren artfremder Sera wirksam zu machen, zu „aktivieren".

Derartige Hämolysine lassen sich bei der paroxysmalen Hämoglobinurie im Serum nachweisen. Doch gelingt dies nur unter bestimmten Kautelen.

Während sich für gewöhnlich bei jeder Temperatur die roten Blutkörperchen mit den Amboceptoren beladen können, verbindet sich der

Amboceptor des Hämoglobinurikers mit den Erythrocyten, wie Donath und Landsteiner[88]) gezeigt haben, nur in der Kälte. Es ist deshalb bei der Untersuchung des Serums notwendig, dieses mit dem Blutkörperchen vermischt für 15 bis 20 Minuten in Eiswasser und dann in den Brutschrank zu bringen, wo die Anlagerung des Komplementes und damit die Hämolyse erfolgt. Bisweilen fällt der Versuch auch bei typischer Hämoglobinurie negativ aus (Gilbert und Chabrol[89]), aber nicht nur weil der spezifische Amboceptor, sondern auch weil das Komplement fehlen kann. Da nun, wie Grafe und Müller[90]), E. Meyer und Emmerich[91]) gezeigt haben, während des hämoglobinurischen Anfalls Komplement verbraucht wird, ist es in solchen Fällen notwendig, zur Komplettierung normales Serum zuzusetzen. Bemerkenswert ist, daß bei einem Patienten von Meyer und Emmerich auch zu Zeiten, in denen Komplement nicht nachweisbar war, typische Anfälle auftraten. Im übrigen aber ist bei der Bedeutung, die bekanntlich der Kälte für das Auftreten der paroxysmalen Hämoglobinurie zukommt, die Analogie zwischen den Vorgängen in vivo und vitro doch sehr groß. Es liegt daher nahe, das besprochene spezifische Hämolysin mit den Anfällen von Hämoglobinurie in ursächlichen Zusammenhang zu bringen.

Praktische Bedeutung besitzen für unsere Betrachtung die Serumhämolysine noch in anderer Beziehung. Es ist oben auseinandergesetzt worden, daß das Serum normaler Individuen die Fähigkeit hat, die Blutkörperchen einer anderen Art aufzulösen und daß diese Fähigkeit geknüpft ist an das Vorhandensein des Komplementes und eines (Normal-) Amboceptors, den man auch als Heterolysin bezeichnet hat. Es gibt nun Sera, die nicht nur artfremde Erythrocyten, sondern auch solche der gleichen Art und sogar die eigenen Erythrocyten aufzulösen imstande sind, in denen man also Isolysine bzw. Autolysine annehmen muß. Das Serum des Hämoglobinurikers lieferte ja bereits das Beispiel eines besonders gearteten Autolysins. Isolysine aber scheinen auch bei normalen Individuen gar nicht selten vorzukommen, wie Landsteiner und Leiner[92]) an gesunden und kranken Kindern, Moos[93]) an gesunden Erwachsenen zeigen konnten.

Hier sei kurz bemerkt, daß einige Autoren (Crile[94]), Richartz[95]) Isolysine besonders häufig bei Carcinomen gefunden und sogar ihrem Nachweis eine diagnostische Bedeutung beigemessen haben, was jedoch nicht angängig erscheint (vgl. Agazzi[96]), Grafe und Graham[97]). Jedenfalls aber beruht es wohl auf der Anwesenheit von solchen Isolysinen (und -Agglutininen), daß man bei Bluttransfusionen von Mensch zu Mensch bisweilen schwerere Erscheinungen, Kollaps, Schüttelfrost, starken Temperaturanstieg beobachtet. Grawitz[47]) fordert daher direkt, vor der Ausführung einer Transfusion eine biologische Vorprüfung auf das Vorhandensein solcher Substanzen.

Weiterhin sind auch unter den Fällen von hämolytischem Ikterus solche beschrieben worden (Chauffard und Troisier[98]), bei denen im Blute Autolysine gefunden wurden. Man hat diesen eine ätiologische Bedeutung beigemessen und die betreffenden Krankheitsbilder

zu einer eigenen Gruppe als Hämolysin-Ikterus (Ictère hémolysinique) zusammengefaßt (Guillain und Troisier[37]).

Schließlich verdienen hier noch einige experimentelle Tatsachen Beachtung. Wie man sich einerseits bemüht hat, auch bei der perniziösen Anämie besondere Serumhämolysine aufzufinden Chauffard und Troisier[98]), so hat man auf der anderen Seite versucht, durch Injektion von hämolytischem Serum (ähnlich wie durch Kobralecithin, Morgenroth und Reicher[99]) im Tierversuch Anämien zu erzeugen. Tatsächlich ist dies auch Cantacuzène[100]), Muir und Nee[101]) und fernerhin Banti[52]) gelungen. Dabei aber ist auffällig, daß die Erythrocyten nicht nur, wie dies zu erwarten war, unmittelbar nach der Injektion, sondern auch an den folgenden Tagen progressiv an Menge abnahmen und schließlich viel mehr zu Verlust gingen, als dem Amboceptorgehalt des Serums entsprach. Man kann daran denken, ob sich dies nicht wie bei den Saponinversuchen von Isaak und Moeckel[102]) durch eine Wirkung auf die blutbildenden Organe erklärt. Jedoch machen die Untersuchungen von Banti[52]) einen anderen Zusammenhang wahrscheinlich, über den noch zu sprechen sein wird.

IV. Über die Resistenz der Erythrocyten.

Wenn man die Resultate der Arbeiten überblickt, die zur Ermittlung von lytischen Substanzen bei pathologischem Blutzerfall ausgeführt wurden, so erkennt man, daß es doch recht zahlreiche Fälle gibt, bei denen solche Substanzen nicht nachweisbar sind. Man war deshalb geneigt, diese Fälle auf eine abnorme Zerstörbarkeit der Erythrocyten, auf eine Verminderung ihrer Resistenz zurückzuführen.

Im allgemeinen wird hierbei die osmotische Resistenz gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen geprüft. Diese Resistenz ist aber nach den Ausführungen von Hamburger[57]) eine komplexe Größe und nicht allein abhängig von der Protoplasmaresistenz, auf deren Ermittlung das Interesse gerichtet ist.

So wird der Wert solcher Resistenzbestimmungen für klinische Zwecke von manchen nur gering eingeschätzt (Nägeli[55]), Grawitz[47]), zumal sie auch kein Urteil über die Widerstandskraft der Erythrocyten gegenüber anderen, z. B. mechanischen Schädigungen gestatten.

Bei der Ausführung der Resistenzversuche bedient man sich im allgemeinen der Methode von Hamburger[57]). Eine Reihe von Reagensgläsern wird mit bestimmten Mengen (etwa 2 ccm) von Kochsalzlösungen gefüllt, deren Konzentrationen sich untereinander um je 0,01 $^0/_0$ unterscheiden. In diese Röhrchen bringt man das zu untersuchende Blut und stellt fest, bei welcher Konzentration die Hämolyse eben beginnt und bei welcher sie komplett ist. Im ersteren Falle werden die Erythrocyten mit der geringsten Widerstandskraft gelöst: minimale Resistenz, im zweiten sämtliche, d. h. auch die mit der größten Widerstandskraft: maximale Resistenz. Die Differenz zwischen diesen beiden Werten nennt man die Resistenzbreite.

Die Methode ist verschiedentlich modifiziert worden von Vaquez

und Ribièrre, Viola, Mallassez und Chanel (zit. nach Morawitz[103]) und neuerdings von Liebermann und Fillinger[104]).

Manche Autoren benutzen nicht das Originalblut, sondern die Erythrocyten allein, nachdem das Serum entfernt worden ist. Solche mit physiologischer Kochsalzlösung „gewaschenen“ Erythrocyten sollen weniger resistent sein als das Originalblut (Groß[105]). Das beruht nach Snapper[106]) nicht auf der Entfernung hypothetischer, hämolysehemmender Stoffe des Serums, sondern auf einer Störung des osmotischen Gleichgewichts. die durch die Waschung bedingt ist und verhütet werden kann durch einen Kalkzusatz (0,1 $^0/_0$ $CaCl_2$) zur Waschflüssigkeit.

Die Erythrocyten der einzelnen Tierklassen zeigen eine verschiedenartige Resistenz (Costa und Fayet[107]). Beim Menschen ist in der Norm die minimale Resistenz etwa bei 0,44 Proz., die maximale bei 0,34 Proz. gelegen. Die Erythrocyten jugendlicher Individuen haben im allgemeinen eine höhere Resistenz als ältere (Costa und Fayet[107]). Insbesondere ist die maximale Resistenz beim neugeborenen Tiere erhöht (Hamburger[108]) und auch beim einzelnen Individuum zeigten in den Aderlaßversuchen von Snapper[109]) die jungen, d. h. die neugebildeten Erythrocyten eine erhöhte Resistenz.

Gelingt es nun mit Hilfe der Resistenzbestimmung dem Wesen anämischer Zustände näher zu kommen?

Theoretisch ist die Möglichkeit zuzugeben, daß Anämien durch eine Resistenzverminderung der Blutkörperchen bedingt sein können. Aber, wie schon oben gesagt wurde, brauchen sich vitale und osmotische Resistenz durchaus nicht zu entsprechen (Grawitz[47]), und ferner ist daran zu denken, daß der Organismus, wenn aus irgendeinem Grunde ein gesteigerter Blutzerfall stattfindet, kompensatorisch Erythrocyten mit vermehrter Resistenz in die Blutbahn bringen könnte. Tatsächlich hat man denn auch z. B. bei der perniziösen Anämie teils Erhöhung, teils Verminderung der Resistenz (Lit. bei Bésancon und Labbé[110]), teils normale Werte (Sandaya[111]) festgestellt.

Ziemliche Übereinstimmung herrscht aber über den Befund beim hämolytischen Ikterus. Hier läßt sich die von Chauffard[39]) zuerst beschriebene starke Verminderung der osmotischen Resistenz nachweisen, Widal[36]), v. Stejskal[112]), Pel[113]), Roth[114]). Diese Resistenzverminderung haben Widal[36]), Guillain und Troisier[37]) zu erklären versucht. Sie gehen dabei von der Tatsache aus, daß es ganz ähnliche Krankheitszustände gibt, bei denen die Erythrocyten eine normale Resistenz besitzen, bei denen sich aber Hämolysine im Serum finden und die als Hämolysin-Ikterus schon erwähnt worden sind. Da nun bei den hier in Betracht kommenden Fällen sich solche Hämolysine im Serum im allgemeinen nicht nachweisen lassen, so nehmen die genannten Autoren an, daß die Fragilität der Erythrocyten durch eine Bindung der Hämolysine an die Erythrocyten bedingt ist. Indessen fanden Meyer und Emmerich[91]), Hertz[110]), daß Erythrocyten, die durch Serum von paroxysmaler Hämoglobinurie, ferner durch hämolytisches Serum sensibilisiert waren, ihre Resistenz unverändert beibehielten.

Eine Abnahme der Resistenz ist ferner als Folge mancher gewerblicher Vergiftungen, so von Benzol, Benzin behauptet worden (Orban[116]), und ein lebhafter Streit besteht darüber, ob eine solche durch Alkoholgenuß herbeigeführt wird. Während Liebermann und Fillinger[104]) dies mit Bestimmtheit behaupten, wird es von anderer Seite stark bestritten (Tasawa[117]).

Ferner hat Handrick[118]) die Beeinflussung der Erythrocytenresistenz durch verschiedene Gifte im Tierversuch studiert. Manche Substanzen (Benzidin, Phenylhydrazin) bewirkten, entsprechend den Resultaten anderer Autoren, eine Resistenzerhöhung, dagegen kam es nach der Einverleibung von Saponin und Natr. olein. zu einer Verminderung der Resistenz. In Anlehnung an die erwähnten Resultate von Isaac und Möckel[102]) führt Handrick dies auf die Bildung minderwertiger Erythrocyten durch das geschädigte Knochenmark zurück.

Erhöhungen der osmotischen Resistenz sind vielfach beobachtet worden: zuerst beim Stauungsikterus durch v. Limbeck[119]), der auch zeigen konnte, daß diese Erhöhung im Tierversuch sich experimentell erzeugen läßt durch Injektion von Gallensalzen nicht aber im Reagensglas durch einfachen Zusatz von Gallensalzen zum Blut.

Weiterhin ergaben sich Resistenzerhöhungen, wie schon erwähnt, bei perniziöser Anämie, ferner bei Carcinom (Lang[120]) u. a.), jedoch sind die Befunde nicht so konstant (v. Liebermann und Fillinger[104]) berichten z. B. auch über Resistenzverminderung bei Carcinomen), als daß ihnen ein großer Wert zugesprochen werden könnte.

Größere Einheitlichkeit herrscht in den Angaben über experimentell erzeugte Resistenzsteigerungen, wie sie Morawitz und Pratt[121]) und später Itami und Pratt[122]) bei den Phenylhydrazinanämien festgestellt haben. Als Ursache dieser sehr hochgradigen Resistenzsteigerung wurde die gleichzeitig gefundene Zunahme der Stromabestandteile (Pachydermie der Erythrocyten) angenommen. Doch haben neuere Untersuchungen von Rosenthal[123]) und Handrick[118]) eine Parallelität zwischen diesen beiden Phänomenen nicht bestätigen können. Vielleicht ist die Vermehrung der Stromabestandteile bei der Phenylhydrazinvergiftung auch nur scheinbar und der Ausdruck eines Quellungsvorgangs, wie ihn Handrick[118]) in Reagensglasversuchen beobachtet hat. Eine echte Vermehrung der Stromabestandteile müßte nach unseren theoretischen Vorstellungen in Wirklichkeit auch eine Steigerung der Resistenz zur Folge haben. Dafür dürfte auch die von Morawitz und seinen Mitarbeitern[121, 122]) mitgeteilte Tatsache sprechen, daß bei Tieren nach Aderlässen die Resistenz der Erythrocyten nur wenig steigt, viel deutlicher jedoch, wenn ihnen gleichzeitig lackfarbenes Blut einverleibt wird. Bemerkenswert ist, daß sogar beim normalen Tiere die Injektion von lackfarbenem Blute genügt, um eine Resistenzvermehrung herbeizuführen (Sattler[124]), wie denn Iscowesko[125]) annimmt, daß die Erythrocyten festigende Substanzen (etwa Lipoide) direkt aus dem Blute in sich aufnehmen können.

Es ist schon mehrfach betont worden, daß die osmotische Resistenz

allein noch kein zureichendes Bild von der Widerstandskraft der Erythrocyten und damit gewissermaßen von ihrer Vitalität gibt. Man hat deshalb auch andere hämolytische Agentien in den Kreis der Resistenzuntersuchungen gezogen, zunächst die bereits besprochenen Serumhämolysine.

Es ergab sich beim hämolytischen Ikterus eine Herabsetzung der Resistenz gegen die Wirkung von normalem menschlichen Serum (Widal und Philibert[126]), und über einen ähnlichen Befund berichten Foix und Salin[127]) bei einem Falle von paroxysmaler Hämoglobinurie. Bei dieser Krankheit fand Hijmans van den Bergh[128]) noch eine besondere Art der Serumwirkung. Es wurden nämlich die Erythrocyten des Hämoglobinurikers vom eigenen, aber auch vom normalen Serum aufgelöst, wenn die Blutkörperchen-Serummischung vorher in eine Kohlensäureatmosphäre gebracht worden war.

Auch über eine Steigerung der Resistenz gegenüber Serumhämolysinen ist verschiedentlich berichtet worden, z. B. beim Carcinom (Bürger[129]) und bei akuten Infektionskrankheiten (Dufourt[130]), und zwar gerade in Fällen, in denen sich im Blute Iso- bzw. Autolysine fanden, so daß die Resistenzsteigerung als eine Schutzmaßregel des Organismus aufgefaßt werden könnte.

Im allgemeinen wird angegeben, daß zwischen der Resistenz der Erythrocyten gegenüber hypotonischen Salzlösungen und derjenigen gegenüber Serumhämolysinen keine einfachen Analogien bestehen, woraus man auf einen verschiedenartigen Angriffspunkt dieser beiden Agentien schließen darf.

Geradezu entgegengesetzt aber der osmotischen Resistenz soll sich die Saponinresistenz verhalten: die Erythrocyten der verschiedenen Tierklassen sind um so resistenter gegen Saponin, je weniger resistent sie sich gegen hypotonische Lösungen erweisen (Rywosch[131]). Für den Menschen stellt die Saponinresistenz beim Gesunden und bei einer Reihe von Kranken eine ziemlich konstante Größe dar (Heuberger und Stepp[132]), Port[133]).

Derartige Untersuchungen, sowie z. B. auch solche über die Wirkungen des Kobragiftes, wie sie von Kraus[134]) und seinen Mitarbeitern und neuerdings besonders von amerikanischen Autoren (vgl. Schwarz[135]) in größerem Umfange ausgeführt wurden, beanspruchen deshalb ein besonderes Interesse, weil ihre Ergebnisse wahrscheinlich bedingt sind durch den Lipoidgehalt der Erythrocyten. So wissen wir bereits durch Pascucci[136]) und durch K. Meyer[137]), daß der Gehalt der Erythrocyten an Lecithin und Cholesterin, sowie das Verhältnis dieser beiden Substanzen zueinander eine große Bedeutung für die Saponinresistenz besitzt. Zweifellos haben wir in den Lipoiden einen sehr wichtigen Bestandteil der Erythrocyten zu sehen, und die Befunde von Schminke und Flury[70]) machen es wahrscheinlich, daß der Gehalt von solchen unter bestimmten Bedingungen in elektiver Weise vermehrt bzw. verändert werden kann. Denn die Erythrocyten ihrer Versuchstiere boten nach der Vergiftung mit ölsaurem Natron eine spezifische

Resistenzsteigerung gegenüber dieser Substanz dar. So ist zu hoffen, daß durch systematische Untersuchungen, bei denen nebeneinander die Wirkung von verschiedenen hämolytischen Substanzen geprüft wird, sich eine Vorstellung über etwaige Strukturveränderungen der Erythrocyten gewinnen ließe und daß auch deren Ursache durch das Vorhandensein einer spezifischen Resistenzsteigerung ermittelt werden könne.

V. Über die Beziehungen von Leber und Milz zum pathologischen Blutzerfall.

Es ist leicht verständlich, daß die Organe, die normalerweise eine hämatolytische Funktion ausüben, als Folge eines vermehrten Untergangs von Erythrocyten gewisse Veränderungen darbieten: Neben dem Milztumor die von Quincke[2]) zuerst beschriebene Eisenablagerung (Siderosis), wie sie sich am intensivsten in der Leber mikrochemisch (durch Einlegen der Schnitte in Schwefelammoniumlösung) nachweisen läßt.

Eine ursächliche Beteiligung der hämatolytischen Organe an der Pathologie des Blutzerfalls ist aber noch sehr strittig. Wie verschieden überhaupt die einzelnen hier in Betracht kommenden Faktoren in ihrer Bedeutung und in ihren Beziehungen zueinander abgeschätzt werden, zeigen z. B. die Ansichten über die Pathogenese des hämolytischen Ikterus. Einerseits wird eine Läsion den Erythrocyten, andererseits eine abnorme Funktion der Milz als das wesentliche ätiologische Moment betrachtet, und besonders divergent wird auch die Beteiligung der Leber an dieser Affektion beurteilt. Während einige Autoren (Hayem-Lévy[138]), Strauß[139]), Klaus und Kalberlah[140]) dazu neigten, für die erworbene Form den Ausgangspunkt der Erkrankung in Leberveränderungen zu suchen, wird von Widal[50]) und seinen Schülern jegliche Beziehung der Leber zu dieser Form von Ikterus abgelehnt. Da die sonstigen Symptome eines Ikterus (Pulsverlangsamung, Pruritus), die durch die Anwesenheit von Gallensalzen im Blute bedingt sind, sich hier nicht finden, und da sich auch chemisch Gallensalze im Serum ebensowenig wie ein vermehrter Gehalt von Cholesterin nachweisen lassen, so nimmt Widal[50]) an, daß es sich um einen reinen Farbstoffikterus (Cholémie purement pigmentaire) handelt und daß hier der Gallenfarbstoff außerhalb der Leber gebildet werde. Diese Betrachtungsweise weicht so sehr von den bisherigen, experimentell gut begründeten Anschauungen ab, daß man sich ihr schwerlich anschließen kann, wenn man auch, wie schon früher gesagt wurde, der Leber hier nur eine sekundäre Rolle zuweisen wird.

Weiterhin sind aber Tatsachen bekannt, die auf eine mehr aktive Beteiligung der Leber am pathologischen Blutzerfall hinweisen. So vermutet Nolf[141]) auf Grund seiner Tierversuche, daß das Komplement, der eine wichtige Bestandteil der Serumhämolysine, von der Leber produziert wird. Besondere Wichtigkeit aber besitzen hier die experimentellen Untersuchungen von Joannowicz und Pick[82]). Sie konnten zeigen, daß bei der Toluylendiaminvergiftung in der Leber Substanzen vom Typus der Fettsäuren gebildet werden und konnten auf diese

Weise einen Umweg aufdecken, auf dem wahrscheinlich an sich inaktive Substanzen hämotoxisch wirken. Maidorn[142]), der dieses Resultat bestätigt hat, fand bei der Phosphorvergiftung zwar den Lipoidgehalt der Leber, nicht aber die hämolytische Kraft der Extrakte vermehrt und schließt daraus, daß nur das bei der Degeneration auftretende Organfett, nicht aber das transportierte Fett von Fettinfiltrationen hämolytische Eigenschaften besitzt.

Sehr zahlreiche Untersuchungen wurden unternommen, um über die Rolle der Milz beim pathologischen Blutzerfall Aufschluß zu gewinnen, zunächst in der Weise, daß man die Wirkung von Milzextrakten unter normalen und pathologischen Bedingungen prüfte.

Schon vor längerer Zeit hatten Korschun und Morgenroth[62]) gefunden, daß in den Extrakten der Milz ebenso wie in denen anderer Organe hämolytische Substanzen enthalten sind. Von Widal, Abrami und Brulé[143]) wird allerdings bestritten, daß diese Substanzen für Vorgänge in vivo von Bedeutung sind, da sie sich erst postmortal infolge von autolytischen Prozessen oder, wie Achard, Foix und Salin[144]) meinen, durch die Wirkung von Bakterien bilden. Doch glaubt Nolf[141]) bei seinen Versuchen, die unter besonderen Kautelen ausgeführt wurden, eine solche akzidentelle Entstehung der Hämolysine ausschließen zu können und gibt an, daß beim normalen Hunde unter allen Organen allein die Milz eine konstante und starke hämolytische Wirkung, und zwar nur gegenüber den artgleichen Erythrocyten ausübe. Über den Charakter dieser Hämolysine wird von O. Weill[145]) berichtet, daß sie durch Erwärmen auf 57 Grad inaktiviert, durch Meerschweinchenkomplement reaktiviert würden, daß sie also die komplexe Natur von Serumhämolysinen hätten, während bisher immer festgestellt worden ist, daß die Organhämolysine koktostabil und einfachere, chemisch definierbare Substanzen sind. Bei der Toluylendiaminvergiftung sollen die Milzhämolysine nach den Untersuchungen von Gilbert und Chabrol[146]) bedeutend an Menge zunehmen; Parisot[88]) aber ist der Ansicht, daß bei dieser Vergiftung Milz und Leber die Wirkung des Toluylendiamins nur begünstigen, da durch die Organextrakte Erythrocyten erst aufgelöst werden, wenn sie vorher mit Toluylendiamin zusammengebracht waren.

Schließlich hat man zur Aufklärung der Funktion der Milz die Folgen ihrer Exstirpation studiert. Es kann wohl als gesichert gelten, daß dadurch beim Tier und Menschen eine Steigerung der Restistenz der Erythrocyten hervorgerufen wird. Dies ist zwar von Pugliese[13]) geleugnet, aber in neuerer Zeit vielfach und übereinstimmend festgestellt worden (Pel[147]), Pearce, Austin und Musser[148a]), Banti[52]). Differenzen bestehen nur hinsichtlich der Erklärung dieser Tatsache, da einige Autoren die durch die Operation bedingte Anämie und eine Produktion von resistenteren Erythrocyten, Banti[52]) z. B. aber den Ausfall einer schädigenden Milzfunktion als Ursache des Phänomens betrachten.

Sehr auffällig ist nun noch der Einfluß der Milzexstirpation auf den Verlauf von Vergiftungen mit hämotoxischen Substanzen. Banti[149]), Joannowicz[150]) haben gezeigt, daß die Versuchstiere nach der Milz-

exstirpation weit größere Dosen von Toluylendiamin vertragen als normale, und daß ein Ikterus, wenn überhaupt, nur in mäßigem Grade gegen Ende der protrahiert verlaufenden Vergiftung sich einstellt. Dementsprechend fanden Pearce, Austin und Krumbhaar[148b]), daß bei Hunden, denen nach der Splenektomie hämolytisches Serum injiziert wurde, im Gegensatz zu normalen Tieren kein Ikterus auftritt. Die Erklärung dieser Tatsachen ist durch die jüngsten Untersuchungen von Banti[52]) wesentlich gefördert worden.

Wenn man Kaninchen oder Hunden intravenös destilliertes Wasser einspritzt, so erfolgt sofort eine Auflösung von Erythrocyten, die an einer Hämoglobinämie und an einer geringen Abnahme der Erythrocyten erkennbar ist. Injiziert man dagegen hämolytisches Serum in die Blutbahn, so vermindert sich nach den bereits zitierten Versuchen von Muir und Nee[101]) und Banti[52]) nicht nur unmittelbar darauf die Zahl der Erythrocyten, sondern in progredienter Weise, wie übrigens auch mir[72]) nach der Injektion von ölsaurem Natron eine derartige andauernde Abnahme bereits aufgefallen ist.

Banti[52]) ermittelte ferner, daß auch die Resistenz der Erythrocyten nach der Injektion von hämolytischem Serum abnimmt, daß die genannten Wirkungen des hämolytischen Serums bei splenektomierten Tieren deutlich geringer sind, und daß die Milzextrakte von Tieren, denen hämolytisches Serum injiziert worden war, stärkere hämolytische Wirkungen entfalteten als die von normalen Tieren. Auf Grund aller dieser Feststellungen gelangt er zu dem Schluß, daß in der Milz die Hauptstätte des normalen und unter pathologischen Umständen des gesteigerten Blutzerfalles gelegen ist. Im einzelnen stellt er sich noch vor, daß diese Funktion der Milz an die phagocytäre und hämolytische Kraft der Makrophagen gebunden ist, ähnlich wie dies auch von Lintvarev[53]) angenommen wird. Damit es aber zu einer pathologischen Hyperfunktion der Milz kommt, ist es nach seiner Ansicht notwendig, daß vorher irgendwo im Organismus hämolytische Substanzen entstehen, die analog dem hämolytischen Serum im Tierversuch die Tätigkeit der Milz beeinflussen.

Es ist bereits früher darauf hingewiesen worden, daß auf diese Weise die Anschauungen über die Genese des hämolytischen Ikterus und mancher Formen von perniziöser Anämie in neue Bahnen gelenkt werden und daß für letztere neuerdings auch Eppinger[5]) die Bedeutung einer „Hypersplenie" hervorhebt.

VI. Zusammenfassung und therapeutischer Überblick.

Als Ursache eines pathologisch gesteigerten Blutzerfalles, der, wie gezeigt werden konnte, eine ganze Reihe recht verschiedenartiger Krankheitsbilder kennzeichnet, kamen von vornherein drei Möglichkeiten in Frage: die Wirkung von besonderen Hämolysinen, die Verminderung der Erythrocytenresistenz und schließlich die Steigerung von physiologischen Vorgängen in den hämolytischen Organen. Aus der vorliegenden Zusammenstellung ergibt sich, daß direkt hämolytische Substanzen

zwar ziemlich selten nachweisbar sind. Wenn aber für manche hierher gehörige Zustände eine Verminderung der Erythrocytenresistenz sichergestellt ist oder eine Steigerung der Milzfunktion auf Grund von experimentellen Ergebnissen wahrscheinlich gemacht wird, so bringt man doch im allgemeinen auch diese Faktoren mit gewissen hämolytischen Substanzen in Zusammenhang. Diese könnten eine Verminderung der Erythrocytenresistenz entweder dadurch herbeiführen, daß unter ihrem Einfluß die Erythrocyten fragiler werden oder daß sie zunächst die hämopoetischen Organe schädigen, so daß dann Erythrocyten von mangelhafter Konstitution produziert werden. Daß aber durch derartige toxische Agentien auch die hämatolytische Funktion der Milz gesteigert werden kann, geht aus den Untersuchungen von Banti[52]) hervor. Es verdient dabei Beachtung, daß die in Betracht kommenden Substanzen, obwohl ihre Wirkung nicht auf einer einfachen Hämolyse beruht, doch starke lytische Eigenschaften besitzen bzw., wie das Toluylendiamin, erst unter der Bildung von hämolytischen Körpern ihren destruierenden Einfluß entfalten. Daher wird man nach wie vor für die Aufklärung eines pathologischen Blutzerfalles dem Nachweis von hämolytischen Substanzen eine besondere Wichtigkeit beimessen müssen, sei es, daß diese direkt zerstörend auf das Blut einwirken, sei es, daß sie die Bedingungen schaffen, durch die die anderen genannten Faktoren erst Wirksamkeit erlangen.

Die Therapie kann bei den Zuständen mit pathologischem Blutzerfall an mehreren Punkten angreifen. Zunächst hat man versucht, in den Fällen, in denen, wie bei der perniziösen Anämie, der durch den Blutzerfall hervorgerufene Verlust an Erythrocyten und Hämoglobin besonders ins Gewicht fällt, diesen durch Transfusion von Blut auszugleichen. Das Verfahren ist periodisch sehr wechselnd beurteilt worden. Vorübergehend völlig verworfen, hat es in neuerer Zeit wieder recht zahlreiche Anhänger gefunden. Durch die Untersuchungen von Panum[151]) wurde zuerst erwiesen, daß bei der Transfusion das artgleiche Blut im Gegensatz zu artfremdem zum größten Teil erhalten bleibt. Trotzdem aber ist anzunehmen, daß der therapeutische Effekt nicht allein auf der „Transplantation" von Blut beruht, sondern auch darauf, daß das transfundierte Blut einen Reiz auf das Knochenmark ausübt (Morawitz[152]). Weber[153]) hat deshalb vorgeschlagen, die größeren Transfusionen durch wiederholte intravenöse Injektionen kleinerer Blutmengen (5 ccm) zu ersetzen, und konnte bei Anwendung dieser Methode über gute Resultate berichten. Die Tatsache, daß subcutan und intramuskulär injiziertes Blut gleichfalls günstig zu wirken vermag, weist darauf hin, daß tatsächlich durch die Resorption von Bestandteilen des Blutes die Blutneubildung gefördert werden kann, wie auch nach den Angaben von Kepinow[154]) die Erythrocytenlipoide das Knochenmark zu vermehrter Tätigkeit anregen.

Die durch die Einverleibung von Blut erzielten Wirkungen würden also im wesentlichen denen des Arsens zu vergleichen sein, das ja seit langer Zeit in der Therapie von anämischen Zuständen eine bedeutende Rolle spielt und dessen Wirksamkeit gewöhnlich auf eine Beeinflussung der blutbildenden Organe zurückgeführt wird. Ob auch für das Eisen

die früher fast allgemein akzeptierte Reizhypothese noch aufrecht erhalten werden kann, ist durch neuere Arbeiten zweifehaft geworden. (Vgl. Zahn[156]). Die Eisenpräparate werden ja auch bei den Anämien nur in beschränktem Maße angewendet, sind aber für die Behandlung des hämolytischen Ikterus von Widal[50]) und seinen Mitarbeitern besonders empfohlen worden, da sie eine beträchtliche Besserung der klinischen und hämatologischen Erscheinungen herbeiführen sollen.

Alle diese Behandlungsmethoden, so erfolgreich sie im einzelnen auch sein mögen, verhüten jedenfalls nicht den Blutzerfall, sondern unterstützen nur die reparatorischen Kräfte des Organismus, sind also vorwiegend als symptomatisch aufzufassen. Allerdings gelingt es hier nur recht selten, einer kausalen Therapie Rechnung zu tragen, so bei der Bothriocephalusanämie durch Abtreibung des Wurmes und wohl auch bei manchen anderen Formen von schwerer Anämie durch Spülung und Desinfektion des Darms entsprechend den Anschauungen von Grawitz[47]) und Hunter[75]).

In gewissem Sinne aber kann es weiterhin als eine ätiologische Therapie gelten, wenn man sich bemüht, die einmal gebildeten hämotoxischen Substanzen unschädlich zu machen. So verwendeten Widal und Rostaine[156]) zur Behandlung der paroxysmalen Hämoglobinurie ein Antiserum, das durch die Immunisierung von Kaninchen mit Menschenserum gewonnen war. Ebenso sollen sich bei dieser Krankheit durch die Injektion von normalem Pferdeserum (Glaeßner und Pick[157]) und von Witte-Pepton (Nolf[141]) Erfolge erzielen lassen. Hierher gehört auch die Cholesterintherapie der perniziösen Anämie (Morgenroth und Reicher[102, 158]), wobei die Tatsache von Bedeutung ist, daß das Cholesterin analog seinen Beziehungen zum Saponin (Ransom[159]) gegenüber vielen hämolytischen Substanzen und z. B. auch gegenüber der Ölsäure (Meyerstein[160]) antagonistisch wirkt. Auf Grund solcher Erwägungen hat Pringsheim[161]) den Versuch gemacht, den hämoglobinurischen Anfall durch intramuskuläre Cholesterininjektionen zu beeinflussen, und zwar mit recht günstigem Ergebnis.

Schließlich hat man zu therapeutischen Zwecken, wie bereits erwähnt wurde, sowohl beim hämolytischen Ikterus (Banti[52]), Micheli[41]) als auch bei Fällen von perniziöser Anämie (Eppinger[55]) die Milzexstirpation ausgeführt. Aus den Krankengeschichten, die die genannten Autoren mitteilen, geht hervor, daß dadurch die Krankheitssymptome in sehr auffälliger Weise gebessert werden. Es bleibt aber dahingestellt, ob diese radikale Therapie eine eigentlich kausale genannt werden kann; denn es wird zwar das Organ entfernt, das durch die Steigerung seiner Funktion zum pathologischen Blutzerfall führte. Die Funktionssteigerung selbst aber ist nach den früheren Erörterungen möglicherweise durch besondere toxische Substanzen bedingt, die auch nach der Milzexstirpation einen schädigenden Einfluß z. B. auf die vikariierend eintretenden Organe ausüben könnten.

X. Wesen und Gang der tuberkulösen Infektion bei Entstehung der menschlichen Lungenphthise.

Von

A. Bacmeister-Freiburg i. Br.

Literatur.

Abrikosoff, Über die ersten anatomischen Veränderungen bei der Lungenphthise. Virchows Arch. **178**. 1904. S. 173.

Albrecht, E., Thesen zur Frage der menschlichen Tuberkulose. Frankf. Zeitschr. f. Path. **1**. 1907.

— H., Über Tuberkulose des Kindesalters. Wiener klin. Wochenschr. 1909.

Arnold, Untersuchungen über Staubinhalation und Staubmetastase. Leipzig 1885.

Ascher, Über den Einfluß des Rauches auf die Atmungsorgane. Stuttgart 1905.

Aschoff, Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Jena 1912.

— Diskussionsbemerkung zu dem Vortrag von Schmorl. Verhandl. d. Deutsch. pathol. Ges. **7**. 104.

Aufrecht, Leitsätze, betreffend den Weg des Tuberkelbacillus von der Außenwelt bis zu den Lungen. Tuberkulosis. **6**. S. 371.

— Der gegenwärtige Stand d. Lungenschwindsuchtsfrage. Berliner klin. Wochenschr. 1907. S. 829.

— Über Lungenschwindsucht. Magdeburg 1904.

— Neue Beweise für die vaskuläre Entstehung des Lungenschwindsucht. Arch. f. klin. Med. **94**, S. 308.

— Die Genese der Lungenphthise und die Verschiedenheiten der mit dem Namen „Tuberkel" bezeichneten Gebilde. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **75**. S. 190.

— Pathologie und Therapie der Lungenschwindsucht. Wien und Leipzig 1913.

Bacmeister, Die mechanische Disposition der Lungenspitzen und die Entstehung der Lungenspitzentuberkulose. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **23**. 1911. Heft 4.

— Entstehung und Verhütung der Lungenspitzentuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 30.

— Das Auftreten virulenter Tuberkelbacillen im Blut nach der diagnostischen Tuberkulininjektion. Münchner med. Wochenschr. 1913. Nr. 7.

— Die Freundsche Lehre und der heutige Stand der Frage von der lokalen Disposition zur Lungenphthise. Beitr. z. Klinik der Tuberkulose. 1913.

— Die Entstehung der Lungenphthise auf Grund experimenteller Untersuchungen. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1913. 4.

— Aerogene oder hämatogene Entstehung der Lungenphthise? Deutsche med. Wochenschr. 1913. 24.

— Das Vorkommen von Tuberkelbacillen im Blut. Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1912. 16.

— und Rueben, Über „sekundäre" Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1912. 50.

Bartel, Die Infektionswege bei der Fütterungstuberkulose. Klin. Jahrb. **14**. S. 337.

— Die Infektionswege bei Fütterungstuberkulose. Wiener klin. Wochenschr. 1904. S. 414. u. 1905. Nr. 7.

Bartel, Über Beziehungen zwischen Organzelle und Tuberkuloseinfektion. Wiener klin. Wochenschr. 1906. S. 1248.
— Neumann und Hartl, Immunisierungsversuche gegen Tuberkulose und Perlsucht. Zentrafbl. f. Bakteriol. **48.**
— und Spieler, Der Gang der natürlichen Tuberkuloseinfektion beim Meerschweinchen. Wiener klin. Wochenschr. 1906. S. 25.
v. Baumgarten, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1881.
— Über experimentelle Lungenphthise. Verhandl. d. Deutschen path. Gesellsch. Hamburg 1901.
— Experimente über hämatogene Lymphdrüsentuberkulose. Verhandl. d. Deutschen path. Gesellsch. **10.** S. 5.
— Über das Verhalten von Tuberkelbacillen an der Eingangspforte der Infektion. Berliner klin. Wochenschr. 1905. S. 1329.
Bäumler, Kreislaufstörungen und Lungentuberkulose. Münchner med. Wochenschr. 1901. 21.
— Lungenveränderungen bei Staubeinatmung. Oberrhein. Ärztetag 2. Juli 1908. Münchner med. Wochenschr. 1909. Nr. 10.
Beckmann, Das Eindringen der Tuberkulose und ihre rationelle Bekämpfung. Berlin 1904.
v. Behring, Über Lungenschwindsuchtentstehung und Tuberkulosebekämpfung. Deutsche med. Wochenschr. 1903. S. 689.
— Leitsätze betreffend die Phthisiogenese bei Menschen und Tieren. Berliner klin. Wochenschr. 1904. S. 90.
— Tuberkuloseentstehung, Tuberkulosebekämpfung und Säuglingsernährung. Beitr. z. exper. Therap. 1904. 8.
Beitzke, Über den Weg der Tuberkelbacillen von der Mund- und Rachenhöhle zu den Lungen mit besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse beim Kinde. Virchows Arch. **184.**
— Häufigkeit, Herkunft und Infektionswege der Tuberkulose beim Menschen. Lubarsch-Ostertag. 1910.
— Neuere Arbeiten über die Infektionswege der Tuberkulose. Berliner klin. Wochenschr. 1908. S. 1235.
Bericht der British Royal Commission. Tuberculosis. Sept. 1911. **10.** Nr. 9.
Birch-Hirschfeld, Über den Sitz und die Entwicklung der primären Lungentuberkulose. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **64.** 1899. S. 38.
— Das erste Stadium der Lungenschwindsucht. Tuberkulosekongr. 1899.
Blümel, Über Kollapsinduration der rechten Lungenspitze bei chronisch behinderter Nasenatmung usw. Münchner med. Wochenschr. 1908. 30.
Bollinger, Die Entstehung und Heilbarkeit der Tuberkulose. Münchner med. Wochenschr. 1888. 29 u. 30.
Brehmer, Ätiologie der chronischen Lungenschwindsucht. Berlin 1885.
Burkhard, Über die Häufigkeit und Ursache menschlicher Tuberkulose auf Grund von ca. 1400 Sektionen. Zeitschr. f. Hyg. **53.**
Cadéac, Sur la contagion de la tuberkulose par les voies respiratoires. Revue d'hyg. 1905.
Calmette, Infektionswege der Tuberkulose. Tuberculosis. **5.** S. 491.
Cesa-Bianchi, Staubinhalation und Lungentuberkulose. Zeitschr. f. Hyg. **73.** 1912.
Cornet, Die Tuberkulose. 2. Aufl. Wien 1907.
Devrient, Die Tonsillen des Rindes und ihre Beziehungen zur Entstehung der Tuberkulose. Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1908.
Disse, Untersuchungen über die Durchgängigkeit der jugendlichen Magenwand für Tuberkelbacillen. Berliner klin. Wochenschr. 1903. S. 4.
Dressen, Über das Vorkommen von Tuberkelbacillen im strömenden Blut. Med. Klin. 1913. 15.
Duchinoff, Über den Nachweis von Tuberkelbacillen im Blut usw. Beitr. z. klin. Chir. 79. 1912. 1.

Dudley, The dissemination of tuberculosis as affected by railway travel. Med. News. 1905. B. 87.
Eber, Congr. de Royal Institute of public health. Berlin 1912. S. 712.
Elsaesser, Tuberkelbacillen im Blutstrom bei Lungentuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tuberkulose 26. 4. 1913.
Ficker, Über den Einfluß des Hungers auf die Bakteriendurchlässigkeit des Intestinaltraktus. Arch. f. Hyg. 54.
— Über den Einfluß der Erschöpfung auf die Keimdurchlässigkeit des Intestinaltraktus. Arch. f. Hyg. 57.
Flügge, Die Verbreitungsweise und Bekämpfung der Tuberkulose. Gesammelte Abhandlungen. Berlin 1908.
Fränkel, Spezielle Pathologie und Therapie der Lungenkrankheiten. Berlin 1904.
Fraser, Journ. of experim. med. 1912.
Freund, Beiträge zur Histologie des Rippenknorpels im normalen und pathologischen Zustande. Breslau 1858.
— Der Zusammenhang gewisser Lungenkrankheiten mit primären Rippenknorpelanomalien. Erlangen 1859.
— Thoraxanomalien als Prädisposition zur Lungenphthise und Emphysem. Therap. d. Gegenw. 1902.
— Über die Beziehungen gewisser geheilter Lungenphthisen zur Gelenkbildung am ersten Rippenknorpel. Berliner klin. Wochenschr. 1902. Nr. 33.
Gaffky, Zur Frage der Infektionswege der Tuberkulose. Tuberculosis 6. S. 437.
Gary, Thèse de Lyon. 1905.
Ghon, Der primäre Lungenherd bei der Tuberkulose der Kinder. Berlin-Wien 1912.
Goebel, Zum Vorkommen von Tuberkelbacillen im strömenden Blut. Deutsche med. Wochenschr. 1913. 24.
Gotschlich, Die Verbreitung der Tuberkelbacillen im Staub von Räumen mit starkem Menschenverkehr.
Grober, Die Tonsillen als Eintrittspforte für Krankheitserreger, besonders für die Tuberkulose. Klin. Jahrb. 14.
Hamburger: Die Tuberkulose als Kindheitsinfektion. Münchner med. Wochenschr. 1908.
— Über tuberkulöse Exacerbation. Wiener klin. Wochenschr. 1911. 24.
— Leitsätze. XI. Internat. Tuberkulosekonferenz. Berlin 1913.
Hanau, Beiträge zur Pathologie der Lungenkrankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. 12. 1887.
v. Hansemann, Die anatomischen Grundlagen der Disposition. Deutsche Klinik. 1903.
— Disposition. Eulenburgs Realenzyklopädie der gesamten Heilkunde. 4. Aufl. 1909.
— Über typische und atypische Lungenphthise. Berliner klin. Wochenschr. 1911. 1.
— Über das konditionale Denken in der Medizin. Berlin 1912.
Harbitz, Untersuchungen über die Häufigkeit, Lokalisation und Ausbreitung der Tuberkulose usw. Christiania 1904.
Harras, Zur Prophylaxe der Lungentuberkulose. Münchner med. Wochenschr. 1908. Nr. 45.
Hart, Die mechanische Disposition der Lungenspitze zur tuberkulösen Phthise. Stuttgart 1906.
— Die Beziehungen des knöchernen Thorax zu den Lungen und ihre Bedeutung für die Genese der tuberkulösen Lungenphthise. Beitr. z. Klin. d. Tuberkulose. 1907.
— Die Manubriumcorpusverbindung des Sternums und die Genese der primären tuberkulösen Phthise der Lungenspitzen. Berliner klin. Wocheuschr. 1907. Nr. 44.
— Zur Genese der tuberkulösen Lungenphthise. Deutsche med. Wochenschr. 1907.

Hart, Die Schmorlsche Lungendruckfurche. Zentralbl. f. Path. **21**. 1909. Nr. 2.
— Die Disposition der Lungenspitzen zur tuberkulösen Phthise und das Lokalisationsgesetz der ersten tuberkulösen Lungenherde. 6. Internat. Tuberk.-Kongreß 1908. Münchner med. Wochenschr. 1909. Nr. 3.
— Zur Prophylaxe der Lungentuberkulose. Zeitschr. f. Tuberk. **14**. 1909. Heft 5.
— Thoraxanomalien und tuberkulöse Lungenphthise. Ergebn. d. wissensch. Med. **1**. 1909. Heft 1.
— Die anatomischen Grundlagen der Disposition der Lungen zu tuberkulöser Erkrankung. Lubarsch-Ostertag. 1910.
— Thoraxbau und tuberkulöse Lungenphthise. Beih. z. med. Klin. 1912. 11.
— und Harras, Der Thorax phthisicus. Stuttgart 1908.
Heller, Beiträge zur Tuberkulosefrage. **20**. 1904. S. 517.
Herford, Die Feststellung und Häufigkeit der Tuberkulose in den Schulen. Der Schularzt. **7**. 1909. 9.
Hilgermann und Lossen, Über den Nachweis von Tuberkelbacillen im Blute bei Lungentuberkulose und seine prognostische Bedeutung. Deutsche med. Wochenschr. 1912. 19.
Hillenberg, Weiterer Beitrag zur Entstehung und Verbreitung der Tuberkulose. Tuberkulosis. 1911. 7.
Hofbauer, Beiträge zur Lehre von der lokalen Disposition. Wiener klin. Wochenschr. 1899.
— Ursachen der Disposition der Lungenspitze für Tuberkulose. Zeitschr. f. klin. Med. **59**. 1906.
— Zur Pathogenese der Lungenspitzentuberkulose. Münchner med. Wochenschr. 1906. Nr. 6.
Ibrahim, Zur Prognose der tuberkulösen Infektion im Säuglingsalter. Beitr. z. Klin. d. Tuberkulose. **21**. 2. 1912.
Ito, Über primäre Darm- und Gaumentonsillentuberkulose. Berliner klin. Wochenschr. 1904.
Jansen, Die mechanische Bedeutung der Bronchien. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **25**. 1913. Heft 5.
Jessen und Rabinowitsch, Über das Vorkommen von Tuberkelbacillen im kreisenden Blut und die praktische Bedeutung dieser Erscheinungen. Deutsche med. Wochenschr. 1910.
Jousset, La bacillémie tuberculeuse. Semaine méd. 1904.
Jungmann, Beiträge zur Freundschen Lehre vom Zusammenhang primärer Rippenknorpelanomalien mit Lungentuberkulose und Emphysem. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **3**. 1909. Heft 1.
Kahn, Zur sekundären Tuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tuberkulose. **28**. 2. 1913.
— Zum Nachweis der „Tuberkelbacillen" im strömenden Blut. Münchner med. Wochenschr. 1913. 7.
Kennerknecht, Über das Vorkommen von Tuberkelbacillen im strömenden Blute bei Kindern. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. **23**. 2. 1912.
Keßler, Tuberkelbacillennachweis im Blut. Münchner. med. Wochenschr. 1913. 7.
Kirstein, Über die Dauer der Lebensfähigkeit der Tuberkelbacillen an flugfähigen Stäubchen. Zeitschr. f. Hyg. **50**. S. 186.
Kitamura, Die Stellung der Bronchiallymphdrüsen im lymphatischen System usw. Zeitschr. f. Hyg. **58**.
— Über subapikale Lungenfurchen und ihre Beziehungen zur Genese der tuberkulösen Spitzenphthise. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. 1907.
Klemperer, F., Über Tuberkelbacillen im strömenden Blut. Therapie d. Gegenwart. Oktober 1912.
Klimmer, Die Rindertuberkulose, ihre Beziehungen zur Menschentuberkulose und ihre Bekämpfung. Gesellsch. f. Natur- u. Heilk. zu Dresden. München 1905. S. 73.
Korányi, Lungentuberkulose. Eulenburgs Realenzyklopädie. **12**. 1887.
Koslow Ref. Münchner med. Wochenschr. 1910. S. 2257.

Kossel, Die Beziehungen zwischen menschlicher und tierischer Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1912. 16.
— Handbuch von Kolle-Wassermann.
Kossel und Weber, Wissenschaftliche Ergebnisse der bisher im Kaiserlichen Gesundheitsamt angestellten vergleichenden Untersuchungen über Tuberkelbacillen verschiedener Herkunft. Deutsche med. Wochenschr. 1905. 40.
Koster, Untersuchungen über die Ursachen der chronischen Lungentuberkulose beim Menschen. Diss. Freiburg 1892.
Köhlisch, Untersuchungen über die Infektion mit Tuberkelbacillen durch Inhalation von trockenem Sputumstaub. Zeitschr. f. Hyg. 60.
Krabbel, Tuberkelbacillen im strömenden Blut bei chirurgischer Tuberkulose. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1913. 120.
Krönig, Über einfache nichttuberkulöse Kollapsinduration der rechten Lungenspitze bei chronisch behinderter Nasenatmung. Med. Klin. 1907. 40/41.
Kurashige, Über das Vorkommen von Tuberkelbacillen im strömenden Blut der Tuberkulösen. Zeitschr. f. Tuberk. 1911. 4. 1912. 5.
Küß, De l'hérédité parasitaire de la tuberculose humaine. Paris 1898.
Lang, Über das Vorkommen säurefester Stäbchen im Blute. Zentralbl. f. inn. Med. 1913. 16.
Lesieur, Journ. de phys. et path. gén. September 1904.
Lessing, Ein Beitrag zur Frage der Entstehung der tuberkulösen Lungenphthise. Diss. Leipzig 1909.
Liebermeister, Virchows Arch. **197**. Heft 3.
— Kongr. f. inn. Med. 1907.
— Über „sekundäre" Tuberkulose. Med. Klin. 1912. 25.
— Kongr. f. inn. Med. 1912.
— Verhandl. d. Kongr. deutsch. Naturf. u. Ärzte. 1912.
Lippmann, Zum Nachweis der Tuberkelbacillen im strömenden Blut von Phthisikern. Münch. med. Wochenschr. 1909.
Lubarsch, Über den Infektionsmodus bei der Tuberkulose. Fortschritte d. Med. 1904.
— Beiträge zur Pathologie der Tuberkulose. Virchows Arch. **213**. Heft 2—3. 1913.
Lüdke, Wiener klin. Wochenschr. 1906. Nr. 31.
Lustig, Wiener med. Wochenschr. 1884. S. 1159. 1429.
Martius, Die Pathogenese innerer Krankheiten. Wien 1899. 1909.
— Die Vererbbarkeit des konstitutionellen Faktors der Tuberkulose. Berliner klin. Wochenschr. 1901. Nr. 45.
— Über die Bedeutung der Vererbung und die Disposition in der Pathologie, mit besonderer Berücksichtigung der Tuberkulose. 22. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1905.
Meisel, Wiener med. Wochenschr. 1884.
Metchnikoff, Burnet und Tarrassevitsch, Recherches sur l'épidémiologie de la tuberculose dans les steppes des Kalmouks. Ann. Pasteur. 1911. Nr. 11.
Moro, Natürliche Schutzkräfte des Säuglingsdarms. Arch. f. Kinderheilk. **43**. S. 340.
Most, Die Topographie des Lymphgefäßapparates des menschlichen Körpers usw. Tuberkulosis. **6**. S. 473.
Naegeli, Über die Häufigkeit der Tuberkulose. Verhandl. d. XXIV. Kongr. f. inn. Med. 1907.
Österreich und de la Camp: Anatomie und physikalische Untersuchungs-Methoden. Berlin 1905.
Orth, Ätiologisches und Anatomisches über Lungenschwindsucht. Berlin 1887.
— Über die Bedeutung der Rinderbacillen für den Menschen. Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 10.
— Berliner klin. Wochenschr. 1904. Nr. 7.
— Über einige Zeit- und Streitfragen auf dem Gebiete der Tuberkulose. Berliner klin. Wochenschr. 1904. Nr. 11. S. 268.
— Drei Vorträge über Tuberkulose. Berlin 1913.

Orth und Rabinowitsch, Zur Frage der Immunisierung gegen Tuberkulose. Virchows Arch. **190**. S. 1.
— — Über experimentelle enterogene Tuberkulose. Ebenda. **194**. S. 305.
Pannwitz, Kochs Standpunkt in der Frage nach den Beziehungen zwischen Rinder- und Menschentuberkulose beim Tuberkulosekongreß in Washington 1908. Tuberkulosis **7**. Berliner klin. Wochenschr. 1908. S. 2001.
Park und Krumwiede, Journ. of Med. Research. **27**. 1912.
Pertik, Pathologie der Tuberkulose. Ergebn. d. allg. Path. Lubarsch-Ostertag. 1902.
Pollak, Über Säuglingstuberkulose. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. **19**. 2.
— Das Kind im tuberkulösen Milieu. Beitr. z. Klinik. d. Tuberkulose. **19**. 1911.
Pottenger, Tuberculosis in childhood with especial reference to infection. Zeitschr. f. Tuberk. **4**. S. 383.
— Muskelspasmus und Degeneration. Beitr. z. Klinik d. Tuberk. **22**. 1912.
Querner, Über Vorkommen von Tuberkelbacillen im strömenden Blut. Münchner med. Wochenschr. 1913. 8.
Rabinowitsch, L., Berliner klin. Wochenschr. 1906. 24. und Arb. aus d. path. Instit. zu Berlin. 1906. S. 365.
— Blutbefunde bei Tuberkulose. Berliner klin. Wochenschr. 1913. 3.
—, Marcus, Zur Identitätsfrage der Tuberkelbacillen verschiedener Herkunft. Zeitschr. f. Tuberk. **9**. S. 305. 457. 546.
Ranke, Über den zyklischen Verlauf der Tuberkulose. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. **21**. Heft 1.
Ranström, Tuberkelbacillen im strömenden Blut. Deutsche med. Wochenschr. 1912. 33.
Reichenbach und Bock, Versuche über die Durchgängigkeit des Darmes für Tuberkelbacillen. Zeitschr. f. Hyg. **60**. S. 446.
Ribbert, Die Genese der Lungentuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 8.
— Die Eingangspforten der Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1907.
— Deutsche med. Wochenschr. 1902. Nr. 17. S. 301.
Richter, Zur Kenntnis der einfachen nichttuberkulösen Kollapsinduration der rechten Lungenspitze bei chronisch behinderter Nasenatmung. Deutsche med. Wochenschr. 1909. 18.
Römer, Kritisches und Antikritisches zur Lehre von der Phthisiogenese. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. **22**. Heft 3. 1912.
— Weitere Versuche über Immunität gegen Tuberkulose durch Tuberkulose usw. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose.
— Kindheitsinfektion und Schwindsuchtsproblem im Lichte der Immunitätswissenschaften. Tuberculosis. 1910. 4.
— Über Immunität gegen „natürliche" Infektion mit Tuberkelbacillen. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. **22**. 1912.
Römer und Joseph, Das Wesen der Tuberkuloseimmunität. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. **17**.
— Über die histologischen Initialveränderungen bei Lungenphthise und ihre Verwertung für die Theorie der Infektionswege. Diss. Tübingen 1904.
Rokitansky, Handbuch der allgemeinen Path. Wien 1846.
Rosenberg, Über das Vorkommen von Tuberkelbacillen im strömenden Blut. Münchner med. Wochenschr. 1913. 8.
Rosenberger, The presence of tubercelbacilli in the circulating blood in tuberculosis. Zentralbl. f. Bakteriol. 1909. 50.
Rothe, Untersuchungen über tuberkulöse Infektion im Kindesalter. Veröffentl. d. Robert Koch-Stiftung. 1911. Heft 2.
Rothschild, Über die physiologische und pathologische Bedeutung des Sternalwinkels. Verhandl. d. XVII. Kongr. f. inn. Med. Karlsbad 1899.
— Der Sternalwinkel in anatomischer, physiologischer und pathologischer Hinsicht. Frankfurt 1900.

Rothschild, Die mechanische Disposition der Lungenspitzen zur tuberkulösen Phthise. Berliner klin. Wochenschr. 1907. Nr. 27.
Rumpf, Über das Vorkommen von Tuberkelbacillen im Blutstrom. Münchner med. Wochenschr. 1912. 59.
Rütimeyer, Zentralbl. f. inn. Med. **6**. 1885.
Schelble, Verhandl. d. Kongr. deutscher Naturf. u. Ärzte. 1912.
Scheltema, Tuberkuloseinfektionen unter dem poliklinischen Material des Groninger Kinderkrankenhauses. Naturf.-Vers. Karlsruhe 1911.
Schlüter, Die Anlage zur Tuberkulose. Leipzig u. Wien 1905.
Schmorl, Zur Frage der beginnenden Lungentuberkulose. Münchner med. Wochenschr. 1901. Nr. 50.
— Diskussion zum Vortrage Baumgartens. Verhandl. d. Deutschen path. Gesellsch. **10**. 1901. S. 80.
— Zur Frage der Genese der Tuberkulose. Münchner med. Wochenschr. 1908. Nr. 25.
— Über die Tuberkulose der menschlichen Placenta. Verhandl d. Deutschen path. Gesellsch. **7**. 94.
— und Geipel, Über die Tuberkulose der menschliche Placenta. Münchner med. Wochenschr. 1904. S. 1676.
Schnitter, Nachweis und Bedeutung der Tuberkelbacillen im strömenden Phthisikerblut. Deutsche med. Wochenschr. 1909. 36.
— und Treupel, Ärzteverein in Frankfurt, 16. August 1909. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1909. S. 2195.
Schrumpf, Zwei Fälle von Endometritis decidualis tuberculosa, mit alleiniger Beteiligung der Decidua vera. Zieglers Beitr. **42**.
Schultze, Anomalien des 1. Rippenringes und Lungentuberkulose usw. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. **24**. Heft 2. 1913.
Selter, Bakterien im gesunden Körpergewebe und deren Eintrittspforten. Zeitschr. f. Hyg. **54**.
Smith, Theobald, The reaction curve of tubercle bacilli from different sources in bouillon containing different amount of glycerine. Journ. of Med. Research. **13**. S. 405.
Sorgo, Über Mutationen verschiedener Tuberkelbacillen. Wiener klin. Wochenschr. 1907. S. 1128.
Stäubli, Beitrag zum Nachweis von Parasiten im Blut. Münchn. med. Wochenschr. 1908.
Sticker, Zentralbl. f. klin. Med. **6**. 1885.
— und Löwenstein. Zentralbl. f. Bakteriol. Beilage zu Bd. **47**. Abt. 1. Berliner klin. Wochenschr. 1913. 11.
Stiller, Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 38.
Sturm, Tuberkelbacillen im Blut von Tuberkulösen. Beitr. z. Klinik. d. Tuberkulose. **21**. S. 239.
Sumita, Masao, Zur Lehre von der. sog. primären Thoraxanomalie. Deutsche Zeitschr. f. Chir. **113**. 1911. S. 49.
Suzuki und Takaki, v. Pirquetsche Reaktion und Tuberkelbacillen im Blut. Zentralbl. f. Bakteriol. **61**. I. Abt.
Tendeloo, Pathologische Anatomie der Lungenschwindsucht, in Schroeder und Blumenfelds Handb. d. Lungenschwindsucht. Leipzig 1904.
— Studien über Ursachen der Lungenkrankheiten. Wiesbaden 1902.
— Die Bedeutung der Atmungsgröße für die Entstehung und die Ausdehnung bzw. Heilung der Tuberkulose. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. **11**. Heft 2. 1908.
Turban, Beiträge zur Kenntnis der Lungentuberkulose. Wiesbaden 1899.
— Die Vererbung des Locus minoris resistentiae bei der Lungentuberkulose. Zeitschr. f. Tuberk. **1**. Heft 1—2. 1900.
Uffenheimer, Über das Verhalten der Tuberkelbacillen an der Eingangspforte der Infektion. Berliner klin. Wochenschr. 1906.

Uffenheimer, Experimentelle Studien über die Durchlässigkeit der Wandungen des Magendarmkanals neugeborener Tiere für Bakterien und genuine Eiweißstoffe. Arch. f. Hyg. **55**.

Villemin, Leçons sur la tuberculose. 1868.

Volland, Über den Weg der Tuberkulose zu den Lungenspitzen. Zeitschr. f. klin. Med. **23**. Heft 1.

Wagner, Staubuntersuchungen auf Tuberkelbacillen in der Züricher Heilstätte für Lungenkranke in Wald. Diss. Zürich 1903.

Wassermann, M., Beitrag zur Kenntnis der Infektionswege bei Lungentuberkulose. Berliner klin. Wochenschr. 1904.

Weber, Über die Bedeutung der Rinderbacillen für den Menschen. Berliner klin. Wochenschr. 1913. 12.

— Die Infektion des Menschen mit den Tuberkelbacillen des Rindes. Deutsche med. Wochenschr. 1906. S. 1980.

— Weitere Passageversuche mit Bacillen des Typus humanus. Tub.-Arbeiten a. d. Kais. Gesundh.-Amte. 1907. Heft 6.

— und Steffenhagen, Ebenda. Heft 11.

Wechsberg, Beitrag zur Lehre der primären Einwirkung des Tuberkelbacillus. Zieglers Beitr. **19**. 1901. S. 203.

Weichselbaum, Wiener med. Wochenschr. 1884. S. 334.

— Über die Infektionswege der menschlichen Tuberkulose. Tuberculosis. **6**. S. 364.

— und Bartel, Zur Frage der Latenz der Tuberkulose. Wiener klin. Wochenschr. 1905. S. 241.

Weleminsky, Der Gang der Infektion in den Lymphbahnen. Berliner klin. Wochenschr. 1907. S. 269.

— Zur Pathogenese der Lungentuberkulose. Berliner klin. Wochenschr. 1903. S. 843.

Westenhöffer, Bericht über die Tätigkeit des Pathologisch-anatomischen Instituts der Universität Santiago de Chile in den Jahren 1908 und 1909. Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 23.

— Über die Wege der tuberkulösen Infektion im kindlichen Körper. Berl. klin. Wochenschr. 1904.

Wiedersheim, Der Bau des Menschen als Zeugnis für seine Vergangenheit. Freiburg-Leipzig 1893.

Wolff, Die hämatogene Verbreitung der Tuberkulose und die Disposition bei Tuberkulose. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. **25**. Heft 1. 1912.

Wolff, Max, Diskussion zu dem Vortrage von v. Hansemann „Über Fütterungstuberkulose". Berliner klin. Wochenschr. 1905. S. 175.

Wood, The importance of the upper respiratory tract etc. IV. ann. report of the Henry Phipps inst. Philadelphia 1908.

Wrzosek, De la pénétration des microorganismes de l'appareil digestif dans les organes internes à l'état normal. Arch. pol. des sc. biol. et med. 2. 1905.

I. Herkunft der Tuberkelbacillen.

Für die Entstehung der Lungenphthise ist Grundbedingung das Eindringen des Infektionserregers, des Tuberkelbacillus, in die Lunge. Daß mit diesem Einwandern des äußeren Feindes allein noch nicht das Signal zum Ausbruch der Krankheit gegeben ist, wird unten zu erörtern sein. Fest steht, daß, wie jede tuberkulöse Erkrankung, so auch die Lungenphthise den Tuberkelbacillus, der im Jahre 1882 von Robert Koch entdeckt wurde, als bakterielle Ursache hat. Wir wissen, daß die Tuberkulose nicht nur auf den Menschen beschränkt ist, sondern sich auch bei einer großen Zahl von Tieren, Warm- und Kaltblütern, findet. Die bakteriologische Forschung hat zwischen den Tuberkelbacillen, die aus den kranken Organen von Menschen und den ver-

schiedensten Tieren isoliert wurden, morphologische und biologische Unterschiede festgestellt, die eine Differenzierung der Bacillen in bestimmte Arten je nach ihrer Herkunft erlauben. Die Kaltblütertuberkulose und die tuberkulöse Erkrankung der Vögel scheidet bei unseren Betrachtungen aus, da ihre praktische Ungefährlichkeit für den Menschen allgemein anerkannt wird. Von der größten Wichtigkeit ist dagegen die Frage, ob ätiologisch Beziehungen zwischen der Tuberkulose des Menschen und anderer Säugetiere bestehen. Die große Verbreitung der tuberkulösen Erkrankungen speziell unter den Rindern und die engen Beziehungen gerade dieser Haustiere zu dem Menschen erklären die hohe Bedeutung, die seit langer Zeit dieser Frage zuerkannt wird. Die Milchversorgung der heranwachsenden Generation spielt für die Volksgesundheit eine große Rolle, und die Möglichkeit einer Übertragung der Tuberkulose von Rind auf Mensch (in erster Linie durch die Milch) würde nicht nur für die Entstehungsgeschichte der Lungenphthise eine einschneidende Bedeutung erlangen, sondern auch Richtlinien für den Kampf gegen die Volkskrankheit eröffnen.

Fest steht jetzt, daß der Erreger der menschlichen Tuberkulose einerseits und der der Rindertuberkulose auf der anderen Seite in ihrer typischen Form Unterschiede zeigen, die ihre Trennung in zwei differente Arten — den Typus humanus und den Typus bovinus — gestatten. Wenn sich auch die Autoren in vielen Punkten noch nicht geeinigt haben, so sind doch eine Reihe von wichtigen Unterscheidungsmerkmalen gefunden, die die Trennung in die beiden Arten erlauben. Grundbedingung ist für alle Untersuchungen, daß der Stamm, der nach der einen oder der anderen Richtung hin identifiziert werden soll, in Reinkultur gewonnen ist. Ein Unterschied, der jetzt fast allgemein anerkannt wird, besteht darin, daß der Typus humanus auf bestimmten Nährböden, z. B. auf neutraler Glycerinbouillon, rascher und üppiger, der Typus bovinus langsamer und zarter wächst. Über andere biologische Eigenschaften ist noch keine ganz sichere Einigung erzielt. Viele Forscher nehmen an, daß der Typus bovinus einen schwach sauren Nährboden neutralisiert und selbst zur alkalischen Reaktion bringt, während der Typus humanus den Neutralpunkt niemals erreichen, sondern zum Teil sogar sich als säurebildend erweisen soll (Theobald Smith). Die englische Untersuchungskommission bestätigt diese Eigenschaft der Stämme, hält sie aber nicht für ein spezifisches Artmerkmal, sondern faßt sie als ein Zeichen der Wachstumsintensität, in der sich die einzelnen Stämme unterscheiden, auf. Als wichtigstes Trennungsmittel hat sich das pathogene Verhalten der beiden Arten für verschiedene Tiergattungen erwiesen. Während Affen und Meerschweinchen für beide Typen gleiche Empfänglichkeit zeigen, ist beim Rind, das für den Typus bovinus stark empfänglich ist, durch den Typus humanus keine fortschreitende Tuberkulose zu erzielen. Auch das Kaninchen erliegt bei Zufuhr von 0,01 g Bacillen vom Typus bovinus schnell einer fortschreitenden Allgemeintuberkulose, während dieselbe Menge des menschlichen Bacillus bei subcutaner Anwendung nur eine örtliche Erkrankung mit Beteiligung

der regionären Drüsen auslöst, die in den meisten Fällen zur Heilung kommt. Nach Sticker und Löwenstein sollen auch Hunde bei intraperitonealer Infektion ein verschiedenes Verhalten den Bacillen gegenüber zeigen; die Perlsuchtbacillen rufen nur eine beschränkte Tuberkulose des großen Netzes, die menschlichen Bacillen eine allgemeine Organtuberkulose hervor. Bei jeder Differenzierung der Bacillen ist absolut zu fordern, daß man sich nicht nur mit dem Ergebnis des Kulturverfahrens begnügt, sondern auch das Verhalten der Stämme Tieren gegenüber prüft*).

Wenn es also jetzt auch feststeht, daß es zwei fest charakterisierte Formen des Tuberkelbacillus — den Typus humanus und den Typus bovinus — gibt, so haben andererseits die Erfahrungen der letzten Jahre gezeigt, daß es außer diesen ausgesprochenen Arten noch Stämme gibt, die zwischen beiden stehen, die in ihrem biologischen Verhalten bald mehr dem einen, bald mehr dem anderen zuneigen. Auf die große Bedeutung, die unter Umständen diesen „atypischen" Stämmen zukommen kann, ist unten noch einzugehen.

In der weitaus größten Zahl aller menschlichen Tuberkuloseerkrankungen ist, wie der Name sagt, der Typus humanus gefunden worden. Es erhebt sich, ehe wir auf die Bedeutung der verschiedenen Bacillen für die Entstehung der Phthise eingehen, die Frage, ob eine Übertragung des Rinderbacillus überhaupt zu Erkrankungen beim

---

*) Nach Kossel ist die Diagnose „Typus humanus" gesichert, wenn

1. die Tuberkelbacillen in erster Generation auf Glycerinserum leicht zu züchten sind und, von hier auf Glycerinbouillon von amphoterer Reaktion übertragen, nach kurzer Zeit zu wachsen beginnen, so daß nach etwa 3 bis 4 Wochen, oft sogar schon früher die ganze Oberfläche der Nährflüssigkeit von einer gleichmäßig dicken, faltigen Haut überzogen ist (eugonisches Wachstum der englischen Kommission);

2. die Bacillen auf Serum von schlanker Form, gleichmäßiger Länge, im Ziehlpräparat gleichmäßig gefärbt sind, und von Glycerinbouillonkulturen entnommene Bacillen im gefärbten Präparat nach Ziehl gleichmäßige Länge, gleichmäßige Färbung und bei vielen Exemplaren gekrümmte Formen aufweisen;

3. Kaninchen, denen 0,01 g Kulturmasse von Glycerinbouillon, oder junge Rinder, denen 0,05 g desselben Materials subcutan injiziert wurde, nach 3 Monaten eine Generalisation der Infektion vermissen lassen.

Die Diagnose „Typus bovinus" ist zu stellen, wenn

1. die Kultur in erster Generation auf Glycerinserum nur spärlich wächst und auf Glycerinbouillon nur dünne Häutchen entstehen, die sich langsam ausbreiten und höchstens hier und da warzige Verdickungen aufweisen (dysgonisches Wachstum der englischen Kommission);

2. in dem gefärbten Präparat von Serumkulturen plumpere, kürzere Formen überwiegen, oft so kurz, daß sie nur punktförmig aussehen, und wenn in dem gefärbten Ausstrich von Glycerinbouillon Stäbchen sehr ungleicher Form und Länge sichtbar sind, die den Farbstoff bei der Ziehlschen Färbung sehr ungleichmäßig aufnehmen, so daß die Bakterienzellen oft stark körniges Aussehen bieten, oft aber auch nur schattenhaft gefärbt sind;

3. mit 0,01 g Kulturmasse von Glycerinbouillon subcutan geimpfte Kaninchen innerhalb kurzer Zeit an generalisierter Tuberkulose erkranken und junge Rinder nach subcutaner Einspritzung von 0,05 g des gleichen Materials ebenfalls generalisierte Tuberkulose davontragen.

Menschen führen kann. Allgemein bekannt ist der ablehnende Standpunkt Robert Kochs, den er auf dem Tuberkulosekongreß 1901 in London und 1905 in der Nobel-Vorlesung vertrat. Koch erklärte die Möglichkeit der Ansteckung des Menschen mit Rinderbacillen für so gering, daß dieser Quelle der Infektion keine Bedeutung zuzumessen sei und keine Notwendigkeit vorliege, irgendwelche Maßregeln dagegen zu ergreifen. Später scheint in Kochs Anschauungen eine gewisse Milderung seines Standpunktes eingetreten zu sein, denn 1908 erklärt Kochs Schüler Pannwitz im Namen Kochs auf der Washingtoner Tuberkulosekonferenz, daß die an und für sich sehr nützlichen Maßnahmen gegen die Rindertuberkulose bei der Bekämpfung der Menschentuberkulose nur nicht in den Vordergrund gestellt werden dürften.

Im Laufe der letzten Jahre ist nun ein größeres neues Material beigebracht worden, das einen gewissen Umschwung in die von vielen Seiten stets bestrittene Kochsche Lehre einzuleiten scheint. Auf Grund zahlreicher Untersuchungen, bei denen sich besonders die englische Kommission (British Royal Commission on Tuberculosis) in 10jähriger eifriger Arbeit beteiligt hat, ringt sich die Anschauung immer mehr durch, daß auch die bovinen Bacillen eine nicht zu unterschätzende Gefahr für den Menschen bilden.

Schon 1905 wurden im deutschen Reichsgesundheitsamt (Kossel und Weber) unter 67 entsprechend ausgewählten Fällen menschlicher Tuberkulose in 13,43 Proz. Bacillen vom Typus bovinus gefunden, die ausschließlich Kinder unter 8 Jahren betrafen. In 2 weiteren Fällen waren beide Stämme zu trennen.

Die englische Kommission fand bei 108 Fällen menschlicher Organtuberkulose in 17,6 Proz. den Typus bovinus, in weiteren 5 Fällen vergesellschaftet mit nicht rinderpathogenen Tuberkelbacillen, also im ganzen in 22,2 Proz. Fast regelmäßig war die Erkrankung in diesen Fällen im Verdauungstractus zu finden. Mit wenigen Ausnahmen handelte es sich in allen Fällen um Kinder bis zu 15 Jahren, die meisten befanden sich in den drei ersten Lebensjahren. Eine Reihe anderer Forscher kam zu ähnlichen Resultaten. Park und Krumwiede fanden wieder bei Kindern in 10 Proz. der tödlich verlaufenen Fälle die Rinderbacillen, Neufeld im Kaiserlichen Gesundheitsamt in 40 Fällen von Säuglingstuberkulose viermal den Typus bovinus. Im Handbuch von Kolle-Wassermann veröffentlicht Kossel folgende Tabelle:

Tabelle I.

Typus bovinus bei Kindertuberkulose nach Kossel.

	Zahl der Kinder	Typus bovinus Proz.
Tuberkulose der Knochen und Gelenke .	69	4,3
Meningitis	28	10,7
Generalisierte Tuberkulose	134	23,8
Tuberkulose der Halsdrüsen	106	40,0
Tuberkulose der Abdominalorgane . . .	47	49,0

Die beste Übersicht gestattet eine Tabelle aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt, die sämtliche einwandfrei nachgewiesenen Fälle von Infektion mit dem Typus bovinus beim Menschen umfaßt.

Tabelle II.

	Gesamtzahl der untersuchten Fälle	Typus		Prozentzahl	
		human.	bovin.	bei Erwachsenen	bei Kindern
Lungentuberkulose	811	807	5	0,66	0
Knochen- und Gelenktuberkulose	99	95	5	6,66	4,3
Meningitis	33	30	3	0	10,34
Generalisierte Tuberkulose . . .	178	147	33	2,5	23,18
Halsdrüsentuberkulose	167	120	47	5,8	40,7
Abdominaldrüsentuberkulose . .	112	78	35	12,0	51,0
	1400	1277	128		

(In verschiedenen Fällen wurden beide Stämme isoliert, daher erklärt sich die Differenz in den einzelnen Additionssummen und der Gesamtsumme.)

Ein überraschendes Resultat gaben die Befunde Frasers, der in 63 Proz. von Knochen- und Gelenktuberkulose (gegen 4,3 Proz. bei Kossel) Rinderbacillen fand. Diese Angaben Frasers, die bisher ohne Beigabe von Untersuchungsprotokollen veröffentlicht wurden, bedürfen noch der näheren Aufklärung.

Übereinstimmend geht aus allen Angaben hervor, daß in der größten Mehrzahl Kinder der Infektion mit dem Typus bovinus unterliegen, daß die Erkrankung fast stets den Charakter der Fütterungstuberkulose (Milch!) zeigt. Es ist hier nicht der Platz, darauf einzugehen, wie die Bacillen in die Nahrung hineinkommen, wie der Infektionsweg weitergeht, uns interessiert hier nur die Frage, ob der Typus bovinus direkt oder indirekt zur Lungenphthise führt. Aus allen Untersuchungen geht bisher hervor, daß der Typus bovinus in der Hauptsache nur bei Kindern in tuberkulösen Herden, deren Ausgang vom Digestionstractus nachweisbar war, gefunden wurde, daß dagegen mit verschwindenden Ausnahmen bei allen typischen Lungenphthisen der Typus humanus angetroffen wurde (Tabelle II).

Mit dieser Feststellung ist aber die Bedeutung des Typus bovinus für die Entstehung der Lungenphthise noch nicht völlig ausgeschaltet. Es ist in der letzten Zeit Tatsachenmaterial vorgebracht, das eine Umwandlung der einen Art in die andere als möglich erscheinen läßt. Diese Frage, die für die Entstehung und Bekämpfung der gesamten Lungentuberkulose von der größten und weitgehendsten Bedeutung ist, kann heute noch nicht als geklärt betrachtet werden. Bei der Differenzierung der Tuberkelbacillenstämme in die beiden typischen Arten fanden eine Reihe von Untersuchern Stämme, die in ihrem biologischen Verhalten weder dem einen noch dem anderen Typus zuzurechnen waren, sondern von jedem der beiden Eigenschaften aufwiesen. Solche „atypische Stämme“, wie sie Orths Schülerin L. Rabinowitsch ge-

nannt hat, wurden hauptsächlich bei Lupuskranken gefunden. Die englischen Forscher wiesen unter 20 Lupusfällen 17 mal Stämme nach, die sich nicht genau klassifizieren ließen, 8 mal mehr dem bovinen, 9 mal mehr dem humanen Typ sich näherten, aber auch untereinander wieder differierten. Dieser letzte Umstand läßt nach der Anschauung der englischen Untersuchungskommission, der sich auch Orth anschließt, keinen Zweifel, daß es sich um Modifikationen der gewöhnlichen Typen, nicht um neue Formen handelt. Ähnliche Stämme fand L. Rabinowitsch im Orthschen Institut. Bei mehreren dieser Bacillenstämme gelang es den englischen Forschern, die Eigenschaften (und zwar die Virulenz) zu verändern, also neue Modifikationen zu erzeugen und bei zweien der den bovinen Bacillen nahestehenden durch längeren Aufenthalt in einem Kaninchen im einen, durch mehrmaligen Durchgang durch Kälber und längeren Aufenthalt in diesen im anderen den Bacillen die typische Virulenz der Rinderbacillen anzuzüchten*). Die englische Untersuchungskommission hat für die Erklärung dieser Tatsachen zwei Möglichkeiten offen gelassen: Übergangsform oder Mischkultur. Wenn man annimmt, daß die atypischen Stämme in Umwandlung begriffene Rinderbacillen in den Typus humanus oder umgekehrt sind, so liegt natürlich der Versuch nahe, auch experimentell die Möglichkeit der Mutation zu beweisen. Arloing, Marcus Rabinowitsch, Klimmer, Sorgo, de Jong, Dammann und Müsemeier, Karlinski berichten über Versuche, durch die es ihnen gelungen sein soll, durch längeres Fortzüchten auf verschiedenen Nährböden und durch Tierpassagen die Unterschiede zu verwischen oder die Virulenz zu steigern.

Demgegenüber stehen Tatsachen, die gegen die Wahrscheinlichkeit einer Umwandlung sprechen. Weber und Steffenhagen konnten bei einem Knaben, der seit seinem 2. Lebensjahr an Tuberkulose des Mittelhandknochens litt, während 5 Jahre (8. bis 13. Lebensjahr) stets Kulturen von typisch bovinem Wachstum gewinnen. Während der $10^1/_2$ Jahre des Aufenthaltes im menschlichen Körper hatte der Bacillus in keiner Weise seinen Charakter geändert. Im deutschen Reichsgesundheitsamt (Weber) sind zahlreiche, bis fünffache Rinder-, Ziegen-, Schweinepassagen mit vom Menschen stammenden Tuberkelbacillen ausgeführt, ohne daß eine Umwandlung der Bacillen nach irgendeiner Richtung erzielt werden konnte.

Neuerdings sind Untersuchungen von Eber bekannt geworden, die, wenn sie der Nachprüfung standhalten, die größte Wichtigkeit beanspruchen. In folgender Tabelle kommen sie am übersichtlichsten zum Ausdruck:

Tabelle III.

Alter	Zahl der Fälle	Typus bovinus		Typus humanus
		sofort	nach Passage	
Kinder	17	6	3	8
Erwachsene	14	1	4	9

*) Zitiert nach Orth, Vortrag in der Königl. Preuß. Akad. d. Wiss. 8. Febr. 1912.

Durch ein- oder mehrmalige Rinderpassage hatte Eber zuletzt aus den 17 Kinderfällen 53 Proz., aus den 14 Erwachsenen 35,7 Proz. Stämme vom Typus bovinus gewonnen, also in 7 Fällen typisch humane in typisch bovine Bacillen umgewandelt. Bis jetzt sind diese Resultate Ebers durch Nachprüfungen im Kaiserlichen Gesundheitsamt nicht bestätigt worden (Neufeld, Dold und Lindemann). Die Versuche sind aber im Verein mit Eber wieder aufgenommen und werden bei der großen Wichtigkeit und Tragweite hoffentlich bald zur Klärung kommen.

In neuester Zeit ist besonders Orth für die Möglichkeit einer Mutation der Bacillen eingetreten. Nach seiner Auffassung ist es nicht nachgewiesen, im Gegenteil nach den besprochenen Untersuchungen besonders des Lupus und nach den Resultaten neuerer Experimente unwahrscheinlich, daß es sich um zwei verschiedene, mit bleibenden Eigenschaften versehene, also nicht unzusammenhängende Organismen handelt.

Übersehen wir das vorliegende Tatsachenmaterial, so geht aus demselben hervor, daß der typische Rinderbacillus für den Menschen nicht ungefährlich ist, sondern zu tuberkulösen Erkrankungen führen kann. Mit geringen Ausnahmen handelt es sich um die Infizierung von Kindern. Meist werden hier aber nur geringfügige, nicht progrediente Veränderungen verursacht, die gewöhnlich vom Verdauungstraktus ausgehen. In nicht seltenen Fällen schließt sich aber auch eine schwere Aussaat in andere Organe an, die zum Tode des Individuums führt (siehe Tabelle II). Orth schätzt die Zahl der durch den Typus bovinus erfolgten Kinderinfektionen auf 10 Proz. aller tuberkulös erkrankten Kinder. Auf jeden Fall ist die Gefahr eine beträchtliche und rechtfertigt alle Maßnahmen, die die Übertragung von Rinderbacillen von tuberkulösen Kühen durch ihre Produkte (Milch) auf den Menschen, speziell auf Kinder, zu bekämpfen in der Lage sind.

Im Gegensatz dazu stehen die Resultate bei der **typischen Lungenphthise.** Bei dieser Erkrankung der Erwachsenen wurde mit verschwindenden Ausnahmen stets der Typus humanus gefunden. Es wird der nächsten Zukunft vorbehalten bleiben, die Frage nach Umwandlungsmöglichkeit der Rinderbacillen im menschlichen Körper in humane Bacillen zu lösen. Sollte diese Frage bejaht werden, so würde die Bedeutung der Rinderbacillen für die Entstehung der Schwindsucht eine bedeutungsvolle Steigerung erfahren. Praktisch genügt das, was wir schon jetzt von der Gefährlichkeit dieses Erregers wissen, vollauf, um mit allen Kräften den Kampf gegen ihn aufzunehmen. **So weit unsere Kenntnisse bis jetzt reichen, müssen wir aber heute noch als Erreger der Lungenphthise in erster Linie den Typus humanus, also die Infektion von Mensch zu Mensch, anerkennen.**

Noch eine Frage, auf die weiter unten genauer einzugehen ist, muß hier kurz gestreift werden. Die Tatsache, daß die Phthise in ihrer charakteristischen Form meist nur bei Erwachsenen vorkommt, und daß die von Tuberkulose durchseuchten Kulturländer anderen Völkern gegenüber eine größere Erkrankungsziffer an dieser Krankheit zeigen,

hat im Verein mit anderen Gründen, auf die ich noch zurückkommen werde, den Gedanken nahegelegt, daß der Charakter der Phthise unter Umständen durch Reinfektion eines durch eine primäre, leichte tuberkulöse Erkrankung vorbereiteten Organismus bestimmt wird. In diesen Falle sind auch die 10 Proz. durch bovine Bacillen erkrankten Kinder für die Phthise als gefährdet anzusehen; wenn auch nur indirekt, würde die Bedeutung der Perlsuchtbacillen für die Entstehung der Phthise damit mehr in den Vordergrund gerückt. Tatsächlich sprechen viele Momente dafür, daß bei der Entstehung der Lungenphthise, auf die es uns hier allein ankommt, eine allgemeine und lokale Veränderung des Organismus infolge des Überstehens einer tuberkulösen Infektion im Kindesalter von Bedeutung sein kann.

II. Das Eindringen der Tuberkelbacillen in die Lunge.

1. Aerogene oder hämatogene Entstehung der Phthise?

Nachdem wir uns im vorhergehenden mit der Frage der Herkunft der Tuberkelbacillen, die die Phthise auslösen, beschäftigt haben, müssen wir jetzt den Krankheitserreger auf dem Wege zum initialen Herd in der Lungenspitze, von dem die Phthise ihren Ausgang nimmt, verfolgen. Die Frage nach dem ersten Eindringen des Tuberkelbacillus in die gesunde Lungenspitze hat bei der Tuberkuloseforschung stets eine große Rolle gespielt. Die Bedeutung für alle prophylaktischen Maßnahmen, die in der Erkennung der Eingangspforte liegt, braucht hier nicht hervorgehoben zu werden. Der weitaus größte Teil der Forscher sieht in der direkten Aspiration des Tuberkelbacillus in feuchtem (Tröpfcheninfektion, Flügge) oder trockenem (Staub, Cornet) Vehikel die gewöhnliche Form der Übertragung der Bacillen; daneben fehlt es aber nicht an Stimmen, die diesen einfachen Weg nicht gelten, sondern den Erreger erst auf Umwegen durch den Körper des Menschen zur Lungenspitze gelangen lassen. Der direkten bronchogenen Aspirationsinfektion, die als die aerogene bezeichnet wird, steht der hämatogene Infektionsmodus gegenüber, bei dem der Bacillus auf dem Blutwege, ganz gleich, an welcher Stelle er in Körper eingedrungen ist, die Lungen erreicht. Da wir uns zunächst im Prinzip damit befassen müssen, welcher Weg, der bronchogene oder der hämatogene, überhaupt für den Bacillus gangbar ist, so verzichten wir hier auf die Erörterung der Eintrittspforte, auf die wir noch unten zurückkommen werden, und wenden uns nur der Frage zu, ob der Beweis für die Entstehung des initialen tuberkulösen Herdes, also für die erste Entstehung der Phthise nach der einen oder anderen Weise geliefert ist. Es handelt sich bei diesen Erwägungen nicht um den primären tuberkulösen Herd im Körper überhaupt, der natürlich auch irgendwo in der Lunge sitzen kann, sondern um die erste Spitzenlokalisation der Phthise jenseits der frühen Kinderjahre.

Zwei Wege stehen uns offen, um zu erforschen, wie der Tuberkelbacillus an den Ort seiner ersten Ansiedelung in der Lungenspitze gerät.

Die pathologisch-anatomische Untersuchung der initialen Lungenspitzenherde und das Experiment. Beide Wege sind häufig beschritten worden, auf beiden Wegen lagen so viele Schwierigkeiten, daß eine Entscheidung lange nicht fallen konnte. Die anatomische Untersuchung der ersten Spitzenherde hat zu diesem Ziel nicht geführt. Wie bei der anatomischen Erforschung der Entstehungsgeschichte der Phthise überhaupt machte sich hier die Schwierigkeit geltend, daß die allerersten tuberkulösen Spitzenveränderungen, die wir als den Beginn der Phthise ansehen müssen, nur selten als zufälliger Nebenbefund bei der Autopsie gefunden werden. Trotzdem liegt jetzt eine größere Reihe solcher entdeckter Initialherde vor (Birch-Hirschfeld, Schmorl, Abrikossoff, Lubarsch, Beitzke, Hart u. a). Die mikroskopische Untersuchung dieser Herde hat aber nicht zeigen können, auf welchem Wege die Bacillen sich angesiedelt haben. Selbst in den frühesten Stadien, die zur Beobachtung kamen, war sowohl das Bronchial- wie das Gefäßsystem derartig beteiligt, daß man wohl vermuten, aber nicht die Sicherheit für die erste Lokalisation gewinnen konnte. Birch-Hirschfeld beschreibt ringförmige Wanderkrankungen von Bronchien, wo der Zerfall an der Oberfläche nicht nachweisbar, oder wo die Submucosa und Mucosa in eine homogene und strukturlose Masse verwandelt war, die Epitheldecke als schollige Schicht sich deutlich erkennen ließ. Birch-Hirschfeld führt diese Veränderungen auf ein bronchogenes Eindringen der Bacillen zurück, doch macht Aufrecht mit Recht darauf aufmerksam, daß die Veränderungen nach ihrem anatomischen Charakter ebensogut hämatogen entstanden sein können. Nach Schmorl vollzieht sich die erste Ansiedelung der Tuberkelbacillen auch bei der Aspirationstuberkulose in den parabronchial gelegenen Lymphknötchen, die natürlich auch auf hämatogenem Wege erreichbar sind. Auch in den Fällen, wo tatsächlich eine isolierte Bronchialtuberkulose beobachtet wurde, ist es immer möglich, daß die Erkrankung von der hämatogen infizierten, mit einem reichlichen Lymphapparat ausgestatteten Bronchialwand ausgegangen ist. Andererseits kommen Orth und Abrikossoff zu der Feststellung, daß eine sicher hämatogen entstandene Tuberkulose unter Umständen sich nicht von bronchogen entstandenen Herden unterscheiden und das Bild einer Bronchialtuberkulose mit käsiger Pneumonie bieten kann. Aus diesen Belegen geht hervor, daß die einfache Untersuchung der Spitzenherde beim Menschen eine Entscheidung des Infektionsmodus nicht gebracht hat, daß aber aus der anatomischen Forschung resultiert, daß schon bei erster Entwicklung des initialen Herdes die Erkrankung in der Wand der Bronchien und der Gefäße in gleicher Weise sich ausbreitet, ganz gleich, wie die Bacillen dahin gekommen sein mögen.

Dem anderen Weg, der experimentellen Forschung stellten sich bisher noch größere Schwierigkeiten entgegen. Es galt ja, den Infektionsmodus der Lungenphthise zu erkennen, einer Erkrankung, die nur dem erwachsenen Menschen eigentümlich ist, die beim Tier weder spontan vorkommt, noch experimentell bisher zu erreichen war. Wollen wir

aber die experimentell gewonnenen Erfahrungen mit Berechtigung auf den Menschen übertragen, so ist als erstes Erfordernis zu verlangen, daß auch beim Tier eine isolierte Spitzenerkrankung, die in typischer chronischer Weise von der Spitze nach unten weiterschreitet, erzeugt wird. Alle anderen Tuberkuloseformen, wie sie bei Versuchstieren experimentell in der Lunge gesetzt wurden, haben keine Beweiskraft, weil sie von dem Bilde der menschlichen Phthise zu sehr abweichen. So interessant die Versuche von Baumgarten, Orth und L. Rabinowitsch sind, die phthisische Erkrankungen bei Kaninchen und Meerschweinchen hervorriefen, für die Entstehung der Phthise können sie nicht verwendet werden, weil die Erkankung entweder nicht auf dem Oberlappen beschränkt war oder nicht im Anfangsstadium, in der ersten Spitzenlokalisation, beobachtet wurde.

Bei allen diesen experimentellen Versuchen zeigte sich, daß die Einwanderung des Bacillus nicht genügt, um die Phthise auszulösen. Mensch und Tier unterscheiden sich eben dadurch, daß dem Tier die zweite Grundbedingung, die zur Entstehung der Phthise gehört, die lokale auslösende Disposition fehlt. In den letzten Jahren ist es nun Bacmeister gelungen, bei Tieren, bei Kaninchen, zum erstenmal in einer Reihe von Fällen eine chronische, von der Spitze ausgehende Erkrankung zu bekommen, die in Lokalisation, anatomischem Bilde und Verlauf der typischen menschlichen Phthise analog zu setzen ist. Wir werden später auf diese Untersuchungen ausführlich zurückkommen. Nachdem so die Grundforderung im Prinzip erfüllt war, konnte Bacmeister durch entsprechende Versuchsanordnung den Infektionsweg verfolgen. Der Vorteil des experimentellen Arbeitens besteht gerade darin, daß man nicht ein fertiges Resultat analysieren muß, wie die anatomische Forschung beim Menschen, sondern unter bekannten, selbst gesetzten Bedingungen jedes Stadium der entstehenden Krankheit zu Gesichte bekommt. Es gelang Bacmeister, unter bestimmten Bedingungen sowohl bei direkter Einbringung von Tuberkelbacillen in die Blutbahn eine ganz isolierte Spitzentuberkulose zu erzielen, wie auch auf indirekt hämatogenem Wege von einem im Körper gelegenen älteren tuberkulösen Herd eine phthisische Spitzenerkrankung zu erreichen. An der Hand der mikroskopischen Präparate war die Entwicklung der initialen Lungenherde zu verfolgen. Der Prozeß begann nicht, wie Aufrecht annimmt, intravasculär, sondern die Bacillen verlassen im befallenen Lungenspitzengebiet die Gefäße, gelangen in die Lymphspalten der Gefäßwand und siedeln sich im perivasculären Lymphgewebe an. Sehr schnell breitet sich von da der Prozeß auf die Lymphwege auf den naheliegenden Bronchialapparat aus, so daß in allen nicht ganz jungen Stadien beide Systeme erkrankt sind, und nur im ersten Beginn der Ausgang von den Gefäßscheiden nachweisbar ist. Die Infektionsbedingungen waren in diesen Fällen so gesetzt, daß nur der hämatogene Weg in Frage kam, das mikroskopische Bild des Anfangsstadiums zeigte den Ausgang von den Gefäßen. Damit war die Möglichkeit der hämatogenen Entstehung der Lungenphthise bewiesen.

Aber auch auf die Frage nach der aerogenen Entwicklung gab das Experiment eine bejahende Antwort. Unter ganz bestimmten, weiterhin zu erörternden Bedingungen konnte Bacmeister ebenfalls durch Inhalation versprühten Tuberkelbacillenmaterials bei Kaninchen eine echte Phthise erzeugen. Jetzt zeigten die allerersten Krankheitsherde deutlich den Ausgang vom Bronchialsystem, von den Alveolarwänden geht der Prozeß auf die Scheiden der Bronchien über und durchsetzt diese mit einem spezifischen Granulationsgewebe. Die Entzündung kann von dort aus durch die Bronchialwand ins Lumen eintreten und eine tuberkulöse Bronchitis erzeugen. Aber auch hier wieder sehen wir den Prozeß schnell auf die Gefäße übergehen und zu analogen Veränderungen führen wie in den hämatogen entstandenen Bildern.

Was beim Menschen bisher in einwandfreier Weise nicht gelungen war, hat das Experiment ergänzt. Hier konnten alle Stadien gewonnen und studiert werden, nachdem — und das ist das Wichtige — der Infektionsweg bestimmt war.

So konnte Bacmeister experimentell beweisen, daß bei Entstehung der Phthise die Infektion sowohl auf hämatogenem wie auf aerogenem Wege zustande kommen kann. In beiden Fällen geht der initiale Prozeß schnell in das Lymphgewebe beider Systeme, der Gefäße wie der Bronchien, über, und erst von dort aus kam es zu den proliferierenden Vorgängen. In gleicher Weise schob sich der chronische Prozeß an den Gefäßen und am Bronchialbaum weiter, ganz gleich, von welchem von beiden Systemen er ausgegangen war.

Es zeigte die experimentelle Forschung, daß es — genau wie beim Menschen — unmöglich ist, das histologische Bild zu analysieren, wenn der Prozeß etwas vorgeschritten war, nur in den ersten Anfangsstadien, wie sie eben nur das Experiment schaffen kann, ist der Eintrittsweg zu erkennen. In späteren Stadien führen beide Infektionsarten zu denselben histologischen Bildern.

Somit ist auf experimentellem Wege, indem bei Tieren zum erstenmal unter Bedingungen, die den menschlichen Verhältnissen nachgebildet sind, eine typische Phthise erzeugt wurde, bewiesen, was mit dem Ausfall der Untersuchungen am Menschen in keiner Weise in Widerspruch steht, daß die Entwicklung der Phthise möglich ist sowohl auf aerogenem Wege durch direkte Aspiration von Tuberkelbacillen, wie auf hämatogenem Wege, indem die mit der Blutbahn an anderer Stelle des Körpers eingedrungenen Bacillen in die Lungenspitze gelangen und sich dort ansiedeln.

2. Eintrittspforten des Tuberkelbacillus.

Wenn wir also damit zu rechnen haben, daß der initiale Herd in der Lungenspitze sowohl hämatogen wie aerogen entstehen kann, so entstehen die weiteren wichtigen Fragen, wie sich in beiden Fällen der Infektionsakt vollzieht und welcher Weg am häufigsten beschritten wird.

a) Der aerogene Weg.

Für die aerogene oder Aspirationstuberkulose kommt natürlich nur die direkte Aufnahme der Bacillen in den Bronchialbaum in Betracht. Bekannt sind die Arbeiten Cornets, der für die Einatmung der Bacillen mit dem trockenen Staub plaidiert, und die Ansicht der Flüggeschen Schule, welche für die Übertragung durch feinste Tröpfchen eintritt. Beide Anschauungen sind so viel diskutiert worden, daß sie hier als bekannt vorausgesetzt werden dürfen. Experimentell lassen sich für beide Möglichkeiten genug Beweise anführen. Wenn es auch feststeht, daß die Tuberkelbacillen dem Sonnen- und Tageslicht im trockenen Staub ausgesetzt ziemlich schnell ihre Virulenz verlieren, so ist die Ansteckungsmöglichkeit auf diesem Wege doch wahrscheinlich. Nach Kirstein und Cadéac halten sich die Tuberkelbacillen im trockenen, diffusen Tageslicht ca. 10 Tage lebensfähig, Küß nimmt eine Virulenzdauer von 15 bis 20 Tagen im Licht, 40 bis 60 Tage im Dunkeln an. Der bekannte Teppichversuch Cornets wurde von einigen Autoren (Küß und Köhler) wiederholt und der positive Ausfall bestätigt. Flügge hat aber wohl mit Recht gegen den Cornetschen Teppichversuch eingewandt, daß die hier geschaffenen Verhältnisse die natürlichen Tatsachen sehr erheblich übertreiben und man den Ausfall dieses Experimentes nicht als Beweis für die Häufigkeit der Staubinfektion heranziehen darf. Derartige Mengen Sputum, wie Cornet sie auf seinem Teppich, auf dem er Meerschweinchen leben ließ, aufstrich, werden wohl nur selten staubförmig aufgewirbelt, außerdem ist es unwahrscheinlich, daß sie sich so lange in Kopfhöhe des Menschen halten und vor allen Dingen stets noch so viel virulente Bacillen mit sich führen, daß eine Ansteckung erfolgt. Die weiteren Untersuchungen am flugfähigen Staub haben auch nicht so zahlreiche positive Resultate ergeben, wie Cornet sie erhielt (Cornet gewann seine Staubproben durch feuchtes Abwischen). Köhlisch konnte mit in Phthisikerwohnungen durch Aufwirbelung gewonnenem Staub Meerschweinchen nicht infizieren. Wagner benutzte Staubproben, die er in der Züricher Lungenheilstätte sammelte. Er verwandte Staub von solchen Orten, wohin die Bacillen nur durch Vermittelung der Luft gekommen sein konnten. Das (auch feucht gewonnene) Material wurde Meerschweinchen intraperitoneal verimpft. Nur in 3,5 Proz. der geimpften Fälle wurde ein positives Resultat erzielt. In dem Bodenstaub von Phthisikerwohnungen sind bekanntlich von zahlreichen Autoren Bacillen gefunden. Dagegen waren die Resultate in öffentlichen Räumen erheblich geringer. Dudley untersuchte 174 Staubproben aus Eisenbahnwagen und fand nur in einem Fall im Tierversuch einwandfrei Tuberkelbacillen. Gottschlich fand in sehr zahlreichen Untersuchungen von Staub aus Bahnhöfen, Fabriken, Polikliniken usw. keinmal virulente Bacillen, während Hill über positive Resultate in Wartesälen berichtet. Die Bedeutung der Tuberkelbacillen im Bodenstaub für die Einwanderung der Bacillen in den Intestinaltraktus scheidet, da wir uns hier nur mit der Entstehung der Phthise befassen, bei diesen Erwägungen aus.

Durch die Flüggesche Schule sind zahlreiche Beweise für die Bedeutung bacillenbeladener, flugfähiger Tröpfchen geliefert. Als Quelle dieser Infektionsart kommen wohl nur hustende Phthisiker, also eine Ansteckung direkt von Mensch zu Mensch in Betracht. Auch aus neueren Untersuchungen geht hervor, daß die einfache Atemluft von Tuberkulosekranken im allgemeinen frei von Bacillen ist. Bei jedem Hustenstoß werden jedoch bei offener Tuberkulose zahlreiche Bacillen mit den „Bronchialtröpfchen" in die Luft geführt. Um die für eine Infektion nötige Bacillenmenge zu aspirieren, muß aber das Zusammenleben mit Lungenkranken ein dauerndes und enges sein, denn nach Flügge kommen außerordentlich selten so reichliche oder so dicht mit Bacillen besetzte kleine Bronchialtröpfchen in der einen hustenden Phthisiker umgebenden Luft vor, daß schon ein kurzer (bis halbstündiger) Aufenthalt in nächster Nähe oder auch ein längerer Aufenthalt in mehr als 1 m Entfernung Infektionschancen bietet. Erst bei längerdauerndem, wiederholtem, nahem Zusammensein mit einem Phthisiker tritt eine ernstliche Gefährdung ein.

Es herrscht wohl heute kein Zweifel mehr, daß auf beiderlei Weise, mit dem trockenen Staub und mit den Bronchialtröpfchen Flügges, Bacillen eingeatmet werden können und damit der exogene Faktor für die Entstehung der Phthise gegeben ist. Welcher Weg bei der Aspiration der häufigere ist, kann schwer entschieden werden. Allgemein neigt man dazu, die Tröpfcheninfektion, die von hustenden Phthisikern versprühten, virulenten Bacillen, als gefährlicher wie den, häufig abgeschwächte Stäbchen führenden Staub anzusehen. Im Kampfe gegen die Tuberkulose müssen beide Wege berücksichtigt werden. Die Bedeutung dieser Unterfrage tritt aber gegen die Hauptsache, wie häufig überhaupt bei der Entstehung der Phthise der aerogene Weg beschritten wird, sehr in den Hintergrund; auf diese Frage werden wir am Schluß des nächsten Abschnittes eingehen. Wichtig ist dagegen die Feststellung der Flüggeschen Schule, die von Ficker, Beitzke und Selter bestätigt werden konnte, daß Keime auch vom Rachen aus in die Lungen aspiriert werden können. Auf diese Weise können Tuberkelbacillen, die mit der Nahrung in den Digestionstraktus aufgenommen werden, die auslösende Ursache der Phthise auf dem Aspirationswege werden.

b) Der hämatogene Weg.

Unter der hämatogenen Infektion haben wir oben summarisch das Eindringen der Tuberkelbacillen in die Lunge auf dem Blutwege verstanden, ganz gleich, an welcher Stelle des Körpers der Bacillus sich dem Blute beigemengt hat. Hier müssen wir auf die Eintrittspforten und die Möglichkeit der Verschleppung von der Eintrittsstelle in den Körper bis zur Lungenspitze näher eingehen.

Der hämatogenen Infektion ist, wie zahlreiche Untersuchungen zeigen, schon der wachsende Foet ausgesetzt. Bekannt ist die Anschauung Baumgartens, der, gestützt auf eigene und Friedmanns Ver-

suche, annimmt, daß bereits durch germinale Infektion die weibliche Keimzelle infiziert wird, daß der Tuberkelbacillus lange im wachsenden Organismus schlummert und erst in späten Jahren hämatogen in die Lungenspitze gelangt, um dort die Phthise auszulösen. Eine allgemeine Anerkennung hat sich diese Lehre der „Gennäogenese“ nicht errungen, besonders deswegen, weil selbst die Neugeborenen, die von tuberkulösen Müttern stammen, in der Mehrzahl nicht auf cutane Tuberkulinproben reagieren, welche uns sonst das Vorhandensein auch latenter Tuberkulose am sichersten dokumentieren. Zweifellos steht dagegen fest, daß in einzelnen Fällen von der Placenta aus Tuberkelbacillen von der tuberkulösen Mutter auf den Foetus übergehen **können.** Wahrscheinlich ist, daß ein solcher Übertritt von Bacillen auf den fötalen Organismus eine Erkrankung der Placenta voraussetzt, daß ohne eine solche Erkrankung höchstens ganz vereinzelte Bacillen die Placenta zu passieren vermögen. Aus zahlreichen Untersuchungen (Schmorl, Bossi, Henke, Schrumpf) geht aber hervor, daß ein solcher Übertritt auch bei erkrankten Placenten nicht immer erfolgen **muß.** Schmorl und seine Schule, der wir in dieser Richtung die umfangreichsten Untersuchungen verdanken, nehmen an, daß spärliche Bacillen im fötalen Körper zugrunde gehen und weiterhin keine progresse tuberkulöse Erkrankung hervorrufen. Dafür sprechen auch die Befunde Ibrahims, daß eine Tuberkulose im Säuglingsalter, die nur durch den positiven Ausfall der Pirquetschen Reaktion nachweisbar ist, keine ungünstige Prognose zu haben braucht. Gehen aber viel Bacillen aus einer tuberkulösen Placenta auf den Foet über, so kann es zu einer manifesten Erkrankung kommen. Da aber Beitzke mit Recht darauf hinweist, daß die progressen Tuberkulosen im frühesten Kindesalter einen bösartigen Verlauf zu nehmen pflegen und diese Kinder ihrer tuberkulösen Infektion gewöhnlich sehr schnell erliegen, so ist auch dieser Infektionsmodus für die direkte Entstehung der Phthise im allgemeinen auszuschalten. Aber im ersten Falle, daß spärliche Bacillen zu keiner manifesten Entwicklung kommen, spielt die Frage wieder hinein, ob eine geringfügige Infektion durch relative Immunisierung, durch Umstimmung des Organismus nicht der Phthise bei einer Reinfektion den Boden bereitet.

Eine praktisch weit größere Rolle ist der extrauterinen Infektion zuzuerkennen. Hier stehen wieder zwei Wege zur Diskussion. Entweder kann der Bacillus, wie Ribbert annimmt, in die Lunge eingeatmet werden, geht ohne Läsion des Lungengewebes in die Lymphwege über, gelangt so in die Bronchialdrüsen und wird von diesen hämatogen in die Lungenspitzen befördert. Für die Möglichkeit, daß Tuberkelbacillen aus der Lunge, ohne eine Erkrankung zu erzeugen, auf dem Lymphwege abgeführt werden, sprechen die Versuche Bacmeisters, der bei Kaninchen nach Inhalation spärlichen tuberkulösen Materials noch längere Zeit nach der Einatmung in den Lungenspitzen durch den Tierversuch virulente Bacillen nachweisen konnte, ohne jedoch in jahrelangen Beobachtungen bei zahlreichen anderen Tieren, die derselben Einatmung spärlicher Tuberkelbacillen ausgesetzt

waren, eine Spitzentuberkulose zu sehen. Auch Lubarsch legt dem von Ribbert angenommenen Weg Wert bei. Wahrscheinlich ist es aber, daß solche einzelne, eingeatmete und durch die unversehrten Lymphbahnen abgeführten Bacillen zugrunde gehen oder ein latentes Dasein in den Lymphdrüsen führen. Der natürliche Schutzapparat vernichtet diese spärlichen Feinde oder läßt eine Erkrankung nicht zum Ausbruch kommen. Eine Tuberkulose, die hämatogen zum Ausgangspunkt der Phthise werden kann, entwickelt sich, wie die Untersuchungen von Küß, Albrecht und vor allem von Ghon gezeigt haben, in der Regel nur dann in den Bronchialdrüsen, wenn ein tuberkulöser Aspirationsherd irgendwo in der Lunge sitzt, der die regionären Drüsen mit einer größeren Anzahl von spezifischen Bakterien durch längere Zeit hin infiziert.

Wenn bei dieser hämatogenen Infektion die aerogene Aufnahme der Bacillen durch die Lungen noch Voraussetzung war, so wird bei dem Eindringen der Tuberkelbacillen vom Digestionstraktus aus der Respirationsapparat völlig ausgeschaltet. Daß die Bacillen mit der Nahrung oder mit Schmutz in den Verdauungsapparat häufig hineingelangen, ist selbstverständlich. Von diesem aus kann er an jeder Stelle das Lumen verlassen, in den Körper eindringen und lokale Erkrankungen erzeugen oder vom Ort seiner Invasion auf dem Blut- oder Lymphwege an andere Stellen verschleppt werden. Infolgedessen sehen wir auch, daß jeder Abschnitt des Verdauungsapparates, von der Zahnreihe bis zum Rectum, von den einzelnen Forschern angeschuldigt wird, die Eintrittsstelle für die Bacillen, die später auf dem Blutwege die Phthise auslösen, zu sein. Westenhoeffer sieht in den kleinen Verletzungen des Zahnfleisches, die in der Dentitionszeit der Kinder entstehen, die Eintrittspforte, durch die die Bacillen ihren Weg zu den regionären Drüsen nehmen; Lubarsch und Ito fanden in einer Reihe von Fällen den primären Tuberkuloseherd in der Gaumenmandel. Eine große Zahl anderer Forscher sieht den ersten Eingang in den Zungentonsillen. Nach Ansicht vieler Autoren (es seien hier nur noch genannt Aufrecht, Bartel und Spieler, Pottenger, Weichselbaum, Weleminsky u. a.) gehen dann die Bacillen, nachdem sie die regionären cervicalen Drüsen erreicht haben, direkt auf dem Lymphwege auf die Bronchialdrüsen über und gelangen so in das Lungengebiet. Demgegenüber vertritt Beitzke die Anschauung, daß dieser Weg anatomisch nicht möglich ist. Ganz abgesehen davon, daß die Infektion die Bronchialdrüsen auch auf dem Blutwege von den Halsdrüsen aus erreicht haben kann, glaubt Beitzke bewiesen zu haben, daß es keine zuführenden Lymphbahnen von den cervicalen zu den bronchialen Drüsen gibt. Devrient, Hart, Kitamura, Most und Ghon sind zu einer Bestätigung der Beitzkeschen Anschauung gekommen. Fehlen die Verbindungsbahnen, so kann in den beobachteten Fällen nur das Blut der Vermittler gewesen sein, vorausgesetzt, daß die Infektion der Hilusdrüsen nicht von den Lungen aus erfolgt. Beckmann, Grober und M. Wassermann leiten den Tuberkelbacillus direkt von den Tonsillen über die Cervicaldrüsen durch

die Lymphbahnen des Halses bis zur Pleura der Lungenspitze auf dem Lymphwege. Auch diesen Weg schließt Beitzke auf Grund seiner anatomischen Nachprüfungen aus und erklärt die von Grober erzielten Befunde durch eine Aspiration der aus den Tonsillen wieder ausgepreßten Injektionsflüssigkeit in die Trachea.

Zusammenfassend müssen wir sagen, daß in der Frage, ob die Bronchialdrüsen ohne einen primären Lungenherd tuberkulös dadurch erkranken können, daß die Entzündung von den Cervical- und Hals drüsen auf sie fortgeleitet wird, eine Entscheidung noch nicht gefallen ist. Die Möglichkeit wollen wir nicht abstreiten, da es denkbar ist, daß wie jedes andere Organ, so auch die Drüsen an der Lungenpforte hämatogen von irgend einem primären tuberkulösen Herd aus infiziert werden können. Die schon erwähnten Untersuchungen von Küß und E. u. H. Albrecht, die in großem Maßstabe von Ghon aufgenommen und ausgebaut wurden, haben uns aber gezeigt, daß sich im kindlichen Alter, um das es sich hier vorwiegend handelt, fast ausnahmslos eine primäre Erkrankung in der Lunge nachweisen läßt, daß wohl jede Bronchialdrüsentuberkulose einen Aspirationsherd im regionären Lungenteil voraussetzt. Im Laufe der Zeit kann dieser Lungenherd zur völligen Abheilung kommen und die Hilusdrüsentuberkulose übrig bleiben. Aus solchen Befunden auf eine hämatogene oder lymphogene Infektion vom Halse her zu schließen, ist nach den Erfahrungen der pathologischen Anatomie nicht berechtigt. Wir stehen daher auf dem Standpunkt, daß für die Infektion der Bronchialdrüsen praktisch die Aspiration von Tuberkelbacillen in die Lunge verantwortlich zu machen ist. Wichtig erscheint uns diese Frage deshalb, weil bei der späteren Besprechung über die Häufigkeit, mit welcher der aerogene oder hämatogene Infektionsweg beschritten wird, zu berücksichtigen ist, ob eine Infektion der Bronchialdrüsen auch außerhalb des aerogenen Weges entstehen kann. Sind die Bronchialdrüsen tuberkulös erkrankt, so können sie, wie jede andere tuberkulöse Drüse im Körper, ganz gleich wo sie liegt, der Ausgangspunkt der hämatogen entstehenden Phthise werden. In dieser Beziehung nimmt die erkrankte Bronchialdrüse vor anderen tuberkulösen Drüsen keine Ausnahmestellung ein. Für die Entstehung der Phthise kommt von ihr aus nur der hämatogene Weg in Frage, da eine retrograde lymphogene Infektion zur Lungenspitze herauf den anatomischen Tatsachen widerspricht.

Die größte Menge der in den Mund gelangten Bacillen wird natürlich dem Darme zugeführt. Dem Eindringen der Tuberkulose vom Darm aus ist daher mit Recht die größte Aufmerksamkeit zugewandt. Daß die Bacillen vom Darm aus ins Blut gelangen können, darüber besteht heute kein Zweifel mehr. Ob der Darm dabei eine primäre, lokale Veränderung zeigen muß, wie Baumgarten verlangt, oder ob die Bacillen die Wand ohne Schädigung zu durchdringen vermögen, ist eine Frage, die uns hier für die Entstehung der Phthise wenig interessiert. Nach den Untersuchungen Uffenheimers, Wolffs, Orths und L. Rabinowitsch', Bartels, Reichenbachs und Bocks usw.

ist wohl die Möglichkeit der Überwindung der intakten Schleimhaut durch die Bacillen bewiesen. Interessant und für die Beurteilung der Entstehung der Tuberkulose vom Darm aus wichtig sind die Angaben v. Behrings und Disses, die in einer erhöhten Durchlässigkeit, in einem diskontinuierlichen Bau der Magen-Darmschleimhaut bei Säuglingen eine Erleichterung des Eindringens der Bacillen sehen. Ebenso konnten Ficker und Moro bei jungen säugenden Tieren noch während der Verdauungszeit Bacillen im Blut wiederfinden. Erwachsene Tiere ließen ein Übergehen von Keimen nur erkennen, wenn sie sich im Hungerzustand befanden oder durch starke Arbeit erschöpft waren.

Nach Durchdringen der Schleimhaut gelangen die Stäbchen in das Gebiet der Mesenterialdrüsen, und in diesen waren sie stets bei allen experimentellen Versuchen nachweisbar. Hier wird der größere Teil der Bacillen zurückgehalten. Bei allen Tieren, die nach den Fütterungsversuchen längere Zeit leben gelassen werden, fand sich eine Tuberkulose der Mesenterialdrüsen (Uffenheimer, Orth und Rabinowitsch). Aber nicht alle Bacillen werden so abfiltriert, sondern ein Teil geht auf dem Wege des Ductus thoracicus oder vielleicht auch der Pfortader (Wrzosek) in das Blut über, kann zu metastatischer Erkrankung führen und auch die Phthise auslösen. Im allgemeinen ist ja der Mesenterialdrüsenapparat als Schutzwall dieser Eintrittspforte vorgelagert, in der Mehrzahl der Infektionsfälle fängt er auch die Krankheitserreger ab, in den 24 Versuchen von Orth und L. Rabinowitsch wurde der Wall nur fünfmal durchbrochen. Diese experimentellen Beobachtungen stimmen mit den Erfahrungen beim Menschen durchaus überein. Wir haben bereits im ersten Abschnitt unserer Darlegungen über die Herkunft der Bacillen gezeigt, daß bei der Infektion mit Perlsuchtbacillen im Kindesalter, die wir nur als eine Fütterungstuberkulose aufzufassen haben, in den meisten Fällen eine Lokalisierung des Krankheitsprozesses in den Drüsen stattfindet, daß aber auch schon hier in leider nicht ganz seltenen Fällen sich an die Mesenterialdrüsentuberkulose eine hämatogen vermittelte allgemeine Aussaat in die übrigen Organe, eine Meningitis, eine Knochentuberkulose usw. anschließen kann (s. Tabelle I und II). In diesen beim Menschen beobachteten Fällen ist die Herkunft des Rinderbacillus vom Darm aus, das Durchbrochenwerden des schützenden Mesenterialdrüsenapparates, der Übertritt von dort aus in das Blut bewiesen. Der für die Entstehung der Phthise in Betracht kommende Typus humanus wird bei der viel größeren Empfänglichkeit des Menschen für diesen Stamm den Weg über den Darm in die Drüsen, von den Drüsen in das Blut, vom Blut zur Lungenspitze noch viel häufiger finden können.

Jeder primäre tuberkulöse Herd, der sich irgendwo im Körper befindet, kann nach unserer heutigen Anschauung dadurch der Ausgangspunkt für die Lungenphthise werden, daß er die auslösenden Bacillen liefert. Stets ist in diesem Falle das Blut der Vermittler. Um die Häufigkeit dieses Weges einzuschätzen, hat man versucht festzustellen, wie oft Tuberkelbacillen überhaupt im Blute von Menschen kreisen.

Da in den letzten Jahren eine sehr umfangreiche Literatur über diesen Punkt entstanden ist, die geeignet erscheint, alle Kenntnisse, die wir aus anatomischen Forschungen, experimentellen Untersuchungen und klinischen Erfahrungen gewonnen haben, zu verwirren, so muß an dieser Stelle näher darauf eingegangen werden. Ausgegangen sind die Untersuchungen über den Befund von Tuberkelbacillen im Blut von der miliaren Aussaat im Körper und der Lungentuberkulose. Daß bei der ersteren Bacillen im Blute nachgewisen werden konnten (Weichselbaum, Meisel, Lustig, Rütimeyer und Sticker) kann kein Wunder nehmen. Auch bei vorgeschrittener Phthise wurde in früheren Jahren (Liebermeister) durch den Tierversuch der Übertritt von Bacillen ins Blut nachgewiesen. Diese Befunde decken sich durchaus mit den Ergebnissen der pathologischen Anatomie, die fast bei jeder schweren Phthise auch in anderen Organen hämatogen entstandene miliare Tuberkel findet.

Im Jahre 1908 und 1909 wurden dann von Stäubli und Schnitter Methoden angegeben, mittels deren das Auffinden von Tuberkelbacillen aus dem strömenden Blut im Ausstrichpräparat leichter gelingen sollte. Es handelt sich bei diesen Methoden um eine Auflösung des Blutes in 3 proz. Essigsäure, kombiniert mit dem bekannten Antiforminverfahren, wie es zur färberischen Darstellung der Bacillen aus dem Sputum benutzt wird. Mit dieser Methode haben nun eine große Anzahl von Autoren gearbeitet, und es hat sich eine umfangreiche Literatur, die sich mit dem Nachweis von Bacillen im Blut verfaßt, ergeben. Eine zusammenfassende Übersicht über alle Arbeiten findet sich in dem Sammelreferat von Bacmeister im Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **16**, 1912, auf das ich bei der Unmöglichkeit, die ganze Literatur an dieser Stelle zu bringen, verweisen muß. Zunächst war es auffallend, in welch großer Zahl von Fällen bei leichter Lungentuberkulose zahlreiche Bacillen im Blut mittels des Ausstrichverfahrens gefunden wurden. Während eine Reihe von Forschern (Schnitter und Treupel, Lippmann, Jessen und Rabinowitsch, Ranström) die Bacillen nur bei vorgeschrittener Lungentuberkulose im Blute sahen, fanden Hilgermann und Lossen, Rosenberger, Koslow, F. Klemperer, Kurashige, Suzuki, Takaki, Liebermeister, Sturm, Cl. Kennerknecht usw. auch beim ersten Stadium, ja bei ganz initialen Veränderungen, dauernd so reichlich Bacillen im Blut, daß sie sich aus wenigen Kubikzentimetern Blut färberisch darstellen ließen. Einige der genannten Autoren fanden bei größeren Untersuchungsreihen in 100 Proz., also in allen Untersuchungen, einen positiven Befund im Blut (Rosenberger, Koslow, Kurashige). Dann aber, und das ist für uns hier besonders wichtig, wurden die Befunde noch erheblich ausgedehnt. F. Klemperer fand die Bacillen bei 7 Tuberkulose-Suspekten, einmal bei nicht diagnostizierbarer Tuberkulose, Suzuki und Takaki bei 28 anscheinend Gesunden, desgleichen Kurashige bei 20 Menschen, bei denen zur Zeit der Untersuchung keine klinischen Zeichen für Tuberkulose zu finden waren. Clara Kennerknecht hatte ein positives Resultat in 91 Proz. von 120 Kindern, von

denen nur 68 sichere Tuberkulose hatten (68 sicher tuberkulös 100 Proz., 20 tuberkulös Verdächtige 90 Proz., 31 nicht nachweisbar tuberkulös 74 Proz.). Duchinoff fand in 78 Proz. ihrer Fälle von chirurgisch-tuberkulös Erkrankten säurefeste Bacillen im Blut, die sie als Tuberkelbacillen anspricht. Liebermeister berichtete über Untersuchungen an mehr als 70 Menschen, bei denen eine Tuberkulose nicht nachweisbar war und bei denen doch Tuberkelbacillen im Blut gefunden wurden, ferner bei 37 Fällen rheumatischer Erkrankung, bei 3 Fällen von Chorea, bei vielen Anämien ohne nachweisbaren Lokalbefund.

Diese überraschenden Befunde haben begreifliches Aufsehen erregt. Wenn es sich tatsächlich in allen diesen Fällen immer um Tuberkelbacillen handelte, müßten wir annehmen, daß nicht nur bei jeder manifesten oder ganz initialen Lungentuberkulose, sondern auch bei geringfügigen anderweitigen Organveränderungen, bei inaktiver Drüsentuberkulose, bei jeder chirurgischen Tuberkulose dauernd große Massen von Bacillen in das Blut geschwemmt werden und dort dauernd kreisen. Für die Entstehungsgeschichte der Phthise wäre es von der höchsten Bedeutung, wenn jeder Herd im Körper ununterbrochen Bacillen in das Blut leitete. Es haben Suzuki und Takaki gefunden, daß die Anwesenheit von Tuberkelbacillen einhergeht mit dem positiven Ausfall der Pirquetschen Reaktion, die, wie wir jetzt wissen, schon in einem großen Prozentsatz der Kinder, die noch keine klinisch nachweisbare Tuberkulose haben, positiv ist. Clara Kennerknecht will im Auftreten der Bacillen im Blut sogar ein Frühsymptom sehen, das der Pirquetschen und Moroschen Reaktion vorangeht. Kurashige und Liebermeister handeln, wenn ihre Untersuchungen eindeutig sind, ganz folgerichtig, wenn sie die Manifestation der Tuberkulose im Körper analog dem Verlauf der Syphilis einteilen in einen Primäraffekt, in die sekundäre allgemeine Bacillämie, die von diesem Primäraffekt ausgeht und zuletzt in die tuberkulöse Organerkrankung, für welche die Phthise das prägnanteste Beispiel ist.

Alle diese Resultate waren mit Hilfe des Ausstrichverfahrens gewonnen, durch färberische Darstellung der Bacillen aus dem mit Essigsäure und Antiformin vorbehandelten Blut. Eine Reihe von Autoren hat, um die Identität der gefundenen säurefesten Bacillen zu beweisen, den Tierversuch hinzugezogen. Dabei zeigte sich eine wesentliche Differenz des positiven Ausfalles gegen das Ausstrichverfahren. Die von Sturm, Kennerknecht und Duchinoff veröffentlichten Tierversuche, die mit der färberischen Darstellung parallel gingen, müssen wegen falscher Technik oder Deutung abgelehnt werden. Alle anderen Untersucher kamen zu dem Resultat, daß der Tierversuch in all den Fällen, wo die Tuberkulose klinisch nicht deutlich nachweisbar war, meistens versagte. Die Anschauung Liebermeisters, daß es sich in diesen Fällen um abgeschwächte, nicht mehr virulente Bacillen handelte, war bei der großen Menge, die nach Ausfall des Färbeverfahrens im Blute kreisen mußten, unwahrscheinlich. Die Nachprüfung, die von Bacmeister und Rueben vorgenommen wurde, zeigte dann auch, daß das

Schnitter-Stäublische Verfahren nicht geeignet ist, diese Frage zu entscheiden. Bacmeister und Rueben wiesen nach, daß auf diese Weise im Ausstrichpräparat Gebilde zur Darstellung kommen, die in Aussehen und Färbbarkeit sich in nichts von Tuberkelbacillen unterscheiden, aber sicher keine sind*). Alle Untersuchungen, die sich nur auf diese Methoden aufbauen, sind abzulehnen. Eine dauernde Bacillämie, eine Überschwemmung des Blutes mit Bacillen aus initialen oder latenten Herden findet nicht statt. Nur durch den Tierversuch ist der Nachweis virulenter Bacillen im Blut zu führen. Querner, Kahn, Rothecker, Charon, Elsaesser, Goebel, Dreesen, Lang u. a. sind dann zu einer Bestätigung der Feststellungen Bacmeisters gekommen.

Wenn wir jetzt auch wissen, daß es sich bei jeder lokalen tuberkulösen Erkrankung im Körper nicht um eine dauernde Ausschüttung von Bacillen handelt, daß bei beschränkter Tuberkulose im Blut meist keine Bacillen nachweisbar sind, so haben die zahlreichen Tierversuche, die infolge dieser Arbeiten gezeitigt sind, doch ein gutes gehabt. Bei dem großen Material, das von verschiedenen Seiten zusammengebracht wurde, konnte jetzt auch beim Menschen bewiesen werden, daß schon bei beschränkter Tuberkulose einzelne, spärliche Bacillen in das Blut übertreten können. So fand Liebermeister unter seinen sehr zahlreichen Blutübertragungen von Menschen auf Meerschweinchen in 6 Fällen ein Angehen von Tuberkulose beim Tier, wo der Mensch klinisch kein Zeichen der Tuberkulose bot**). Wenn natürlich auch nicht auszuschließen ist, daß die Bacillen aus einem kleinen, klinisch nicht nachweisbaren Lungenherde stammen, so ist dadurch doch der Beweis geliefert, daß bereits kleinste Herde Tuberkelbacillen ans Blut abgeben können, wenn es natürlich auch nur sehr spärliche Exemplare sind. So besteht auch beim Menschen kein Zweifel mehr, daß aus einem pulmonalen oder extrapulmonalen Herd Bacillen auf dem Blutwege in die Lungenspitze eindringen können. Daß von einem peripheren Ort, der nicht mit dem Intestinaltraktus zusammenhängt, Tuberkelbacillen hämatogen die Lunge erreichen können, haben ferner die Versuche Baumgartens gezeigt, der Tuberkelbacillen in die Harnblase von Tieren brachte und Lungentuberkulose damit erzeugte. Die Kette der Beweise, daß tatsächlich auf hämatogenem Wege von einem peripheren Krankheitsherde aus eine **Lungenphthise** entstehen kann, wird durch die Experimente Bacmeisters geschlossen, der unter bestimmten Bedingungen, auf die wir noch zurückkommen werden, bei Kaninchen tatsächlich durch Infizierung der Leistendrüsen zum ersten Male auch bei Tieren eine isolierte Lungenspitzenerkrankung phthisischer Art erhielt.

---

*) Kahn nimmt an, daß Fibrin, Erythrocytenhüllen, Leukocyten-Granula, die sämtlich säurefest sind, zu den Täuschungen Anlaß gegeben haben.

**) Lubarsch fand, wie er kürzlich mitgeteilt hat, in 14 Fällen von geheilter verkalkter Tuberkulose zweimal nach dem Ergebnis des Tierversuches virulente Bacillen in dem aus dem Herzen entnommenen Blut.

3. Häufigkeit der aerogenen oder hämatogenen Infektion.

Nachdem wir festgestellt haben, daß die Auslösung der Lungenphthise sowohl durch aerogenes wie hämatogenes Eindringen der Bacillen möglich ist, drängt sich von selbst die Frage auf, wie häufig der eine oder andere Weg beschritten wird, welche Form der Ansteckung für den Menschen als die gefährlichste zu betrachten ist. Um diese Frage zu klären, hat man zunächst nach den allerersten tuberkulösen Veränderungen im Körper gesucht. Auf Grund des Ausfalles des anatomischen Untersuchungen über die Häufigkeit der ersten Veränderungen ausschließlich im Respirationstraktus sprechen sich zahlreiche Autoren dahin aus, daß in der Mehrzahl der initialen Tuberkulosen überhaupt die Aspiration in Frage kommt. Lubarsch fand unter 1087 Tuberkulosefällen allein 334, in denen als primärer Herd eine Lungenerkrankung nachweisbar war (38 Proz.), nach Ghon ist dieser Prozentsatz viel höher. Ganz abgesehen von der Frage, ob ein Teil dieser Herde nicht auch hämatogen entstanden sein kann, stehen diesen Lungenherden zahlreiche andere Befunde gegenüber, die für die große Häufigkeit des Eindringens vom Intestinaltraktus sprechen. Die meisten mitgeteilten Befunde von Tonsillentuberkulose können hier nicht verwertet werden, da sie meist an anderweitig tuberkulös befallenen Kranken gemacht wurden. Lubarsch beobachtete 12 Fälle von wirklich primärer Gaumenmandeltuberkulose, Ito zwei. Dagegen berichten sehr zahlreiche Autoren über das Vorkommen primärer intestinaler Tuberkulose. Die angegebenen Zahlen schwanken recht erheblich, so daß man sich nur schwer ein Bild von der zahlenmäßigen Häufigkeit des Eindringens der Tuberkulose vom Darm aus machen kann. Beitzke berechnet die Zahl der angegebenen primären Intestinaltuberkulosen als einzige tuberkulöse Manifestation im Körper, wenn alle Angaben der Autoren nach gemeinschaftlichen Gesichtspunkten geordnet werden, auf 16 bis 20 Proz. unter allen tuberkulösen Kindern. Wahrscheinlich ist aber die Zahl noch höher, da in vielen Fällen, bei denen sich die intestinale Erkrankung bereits weiter ausgebreitet hat, die Infektion auf diese Quelle zurückzuführen ist.

Ein Bild über die Häufigkeit des Infektionsmodus läßt sich aus diesen Zahlen nicht gewinnen. Hervor geht aus ihnen wieder nur, daß beide Wege häufig beschritten werden. Zu berücksichtigen ist, daß die sogenannten primären Lungenherde hämatogen aus anderweitig infizierten Drüsen des Körpers, die entweder nicht gefunden oder makroskopisch nicht als erkrankt erkannt wurden, stammen können, daß bei den primären intestinalen Erkrankungen die Fälle, die vom Typus bovinus erzeugt wurden (nach Orth sollen es 10 Proz, aller tuberkulösen Kinder sein), für die direkte Entstehung der Phthise nach unserer heutigen Kenntnis auszuschalten sind.

Der Weg der Zählung der primären Herde hat sich aber auch aus anderen Gründen als unzuverlässig erwiesen. Die Untersuchungen von Weichselbaum, Bartel und ihrer Wiener Mitarbeiter haben uns in den letzten Jahren gelehrt — und damit wurde eine alte Anschauung v. Behrings wieder zur Diskussion gestellt —, daß die in das Lymph-

gewebe eingedrungenen Bacillen dort längere Zeit liegen bleiben können, ohne zunächst eine spezifische Erkrankung hervorzurufen. In diesem Inkubationsstadium tritt höchstens eine Hyperplasie des lymphatischen Gewebes ein. Das Schicksal dieser latenten Tuberkelbacillen kann ein verschiedenes werden. Entweder sie gehen im Latenzstadium bereits zugrunde oder sie führen zu einer kleinen, bald ausheilenden lokalen Erkrankung oder schließlich werden sie der Ausgangspunkt einer progredienten Tuberkulose. Wir haben oben im ersten Abschnitte darauf hingewiesen, und wir werden weiterhin darauf zurückkommen müssen, daß viele Tatsachen dafür sprechen, daß eine überstandene primäre, geringfügige Infektion durch eine relative Immunisierung, durch eine Umstimmung der biologischen Eigenschaften des Organismus die Lungen für die Phthise vorbereitet. Die Rolle dieser primären Infektion kann nun schon das Eindringen der Bacillen in die Drüsen übernehmen, selbst wenn die Krankheitserreger über das Stadium der Latenz nicht hinauskommen, eine eigentliche tuberkulöse Gewebserkrankung nicht bewirken und durch die vorhandenen und provozierten Schutzkräfte des Körpers abgetötet werden. Die erworbene relative Resistenz schützt jetzt bei neuer Infektionsmöglichkeit den übrigen Körper und die aus anderen Gründen exponierten Lungen erkranken an der Phthise. Abgesehen von dieser indirekten Einwirkung bei der Entstehung der Phthise hat aber die Wiener Schule nachgewiesen, daß der Tuberkelbacillus schon in seinem latenten Stadium, das heißt zu der Zeit, wo in der befallenen Drüse noch keine spezifischen tuberkulösen Veränderungen nachweisbar sind, in das Blut übertreten, die Lungenspitzen erreichen und die Phthise, mag nun der Boden vorbereitet sein oder nicht, auslösen kann. Aus diesem Grunde gibt die Untersuchung bereits manifester Herde an den verschiedenen Eintrittspforten ein falsches Bild. Um einen Überblick zu erhalten, wie häufig die Infektions**möglichkeit** für die Phthise durch die Lungen oder durch den Verdauungsapparat gegeben ist, muß man ein möglichst großes menschliches Material daraufhin untersuchen, wie oft in den Drüsen des Respirationsapparates und der Verdauungsorgane überhaupt Tuberkelbacillen zu finden sind, ohne daß es bereits zu spezifischen Veränderungen gekommen ist. Ein absolutes Maß für die Entstehung der Phthise auf dem einen oder dem anderen Wege wird man damit natürlich auch nicht gewinnen können; wir wissen nicht, in wieviel Fällen tatsächlich die Bacillen von den bakterienbeherbergenden Drüsen in das Blut übertreten; das Kreisen im Blut bedingt auch noch nicht die Entstehung der Phthise. Immer wieder muß betont werden, daß das Eindringen der Bacillen in die Lungenspitze noch nicht zu der Entstehung der Phthise genügt, daß die Infektionsgelegenheit noch nicht gleichbedeutend mit dem Ausbruch der Krankheit ist. Eine ebenso wichtige Rolle, wie das Vorhandensein der Erreger, spielen die lokalen Verhältnisse in der Lunge, die wir unter dem Namen „Disposition“ zusammenfassen. Nur dann, wenn beide Komponenten, die Invasion der Bacillen und die für das Haften und die Entwicklung günstigen

lokalen Verhältnisse, zusammentreffen, kann die Lungenphthise entstehen. So geben uns die Untersuchungen, auf die jetzt hingewiesen werden soll, nur einen Überblick über die **Infektionsmöglichkeit** von der einen oder anderen Seite aus, ohne daß mit der Möglichkeit die Tatsache bewiesen wird.

Wir übergehen hier die Tierversuche, da sie für die Frage nach der Häufigkeit des Eindringens der Bacillen für den Menschen von der einen oder anderen Seite nicht in Frage kommen (Bartel und Spieler). Beim Menschen ist man so vorgegangen, daß man bei Sektionen unter aseptischen Kautelen Drüsen aus allen Gegenden, die hier Interesse haben, herausnahm, auf Meerschweinchen überimpfte und zur anatomischen Untersuchung benutzte. Entscheidend konnten bei dieser Fragestellung — man wollte das allererste Eindringen nachweisen — nur solche Drüsen sein, die keine anatomischen Merkmale schon bestehender Tuberkulose aufwiesen. Wichtig geworden sind die Untersuchungen von Harbitz, Weichselbaum und Bartel, Gaffky und Rothe, weil sie an einem größeren Material vorgenommen wurden und weil sich die Untersuchungen auf alle Drüsen der hier wichtigen Gegenden erstreckten. Harbitz fand unter 91 nicht tuberkulösen Kindern 18 mal Tuberkelbacillen durch Übertragung von Drüsen auf Meerschweinchen, 13 mal in Halsdrüsen und je 1 mal in den Trachealdrüsen allein, je 1 mal in Hals- und Mesenterialdrüsen, Hals-Tracheal- und Mesenterialdrüsen, Hals- und Trachealdrüsen, Mesenterial- und Retroperitonealdrüsen. Der Ausfall dieser Untersuchungen weist auf den Eintritt besonders durch die Mundhöhle (Tonsillen — Aufrecht) hin. Weichselbaum und Bartel fanden 8 mal Tuberkellbacillen, und zwar je 1 mal in den Halsdrüsen und Mesenterialdrüsen, 2 mal in den Tonsillen allein, 2 mal in Tonsillen und Halsdrüsen, je 1 mal in Hals- und Bronchialdrüsen, Hals-Bronchial-Mesenterialdrüsen. Die weitaus zahlreichsten Untersuchungen sind unter der Leitung von Gaffky gemacht worden. Gaffky und Rothe berichten über die Ergebnisse bei 400 Kinderleichen. Durch Verimpfung ihrer Mesenterial- und Bronchialdrüsen auf Meerschweinchen wurde in 78 Fällen (19,5 Proz.) eine tuberkulöse Infektion festgestellt. Davon erwiesen sich 42 mal beide Drüsengruppen, 14 mal nur die Mesenterialdrüsen und 22 mal nur die Bronchialdrüsen tuberkulös infiziert.

Aus diesen Zahlen geht hervor, daß man weder dem einen Weg noch dem anderen eine große Bevorzugung zusprechen kann. Wir sehen im Gegenteil, daß bei gegebener Infektionsgelegenheit in den meisten Fällen die Bacillen sowohl vom Respirationsapparat wie vom Verdauungsschlauch aufgenommen und in die entsprechenden Lymphbahnen geleitet werden. Vielleicht sind in einem Teil der Fälle, wo beide Systeme infiziert waren, die Bronchialdrüsen lymphogen oder hämatogen von den Drüsen des Intestinaltraktus sekundär befallen oder umgekehrt. Die Zahlen, die nur das Bronchial- und Mesenterialsystem betreffen, reden eine deutliche Sprache. Die Gelegenheit zur Entstehung der Phthise ist auf beiden Wegen in fast gleicher Weise gegeben. Beide In-

fektionsmöglichkeiten sind bewiesen. Die Quelle der Bacillen zu kennen, genügt, um sie zu bekämpfen. Vor Bacillenaspiration ist der Mensch und besonders das Kind in gleicher Weise zu schützen wie vor der Schmier- und Schluckinfektion. Es ist müßig, sich darüber zu streiten, wie oft auf respiratorischem Wege, wie oft vom Darm aus die Phthise ausgelöst wird. Die anatomischen Erfahrungen, die bakteriologischen Untersuchungen und die experimentelle Forschung beweisen übereinstimmend, daß beide Wege häufig beschritten werden. Nach der Art der Infektionsgelegenheit richtet es sich, ob der Krankheitserreger seinen Weg durch die Luftwege oder durch den Verdauungsschlauch nimmt. Es ist müßig, sich auf eine bestimmte Eingangspforte (Tonsillen, Bronchialdrüsen usw.) zu versteifen, alle Wege stehen dem Tuberkelbacillus offen. Hämatogen und aerogen ist die Infektions**möglichkeit** praktisch die gleiche, beide Wege führen zur Phthise, wenn die Bacillen in eine für den Ausbruch der Krankheit disponierten Lungenspitze gelangen.

III. Die Bedeutung der tuberkulösen Infektion im Kindesalter für die Entstehung der Phthise.

Im vorhergehenden haben wir uns mit der Herkunft und dem Eindringen der Tuberkelbacillen in die Lungenspitze beschäftigt. Wir haben jedoch wiederholt darauf hingewiesen, daß die Invasion des Feindes noch nicht genügt, um die typische Phthise auszulösen. Wir wissen, daß in allen Kulturländern die Tuberkelbacillen so häufig sind, daß sie von einer so gewaltigen Menge von Bacillenstreuern dauernd verbreitet werden, daß man praktisch von einem ubiquitären Vorhandensein der Bacillen sprechen kann. Ja es scheint, daß die Tuberkelbacillen auch unabhängig von erkrankten Menschen und Tieren eine Existenz- und Verbreitungsmöglichkeit haben, die wir noch nicht übersehen können, denn Hillenberg fand in einer Reihe von Landgemeinden, in denen nachweislich seit 10 Jahren kein Todesfall an Tuberkulose vorgekommen war, in denen die Milchverhältnisse in hygienischer Weise geordnet erschienen, trotzdem 25 Proz. der Schulkinder auf Tuberkulin reagieren. Fast jeder Mensch ist so dem Eindringen von Tuberkelbacillen auf die eine oder andere Weise ausgesetzt, die Infektionsmöglichkeit ist bei jedem gegeben. Die Größe der Erkrankungsziffer ist in unseren Kulturländern dementsprechend eine gewaltige. Schon die Untersuchungen der Pathologen haben uns gezeigt, daß die größere Zahl aller Menschen nachweisbare tuberkulöse Veränderungen im Körper trägt. (Naegeli, Burkhardt, Lubarsch, Beitzke, Hart usw.) Der Streit, ob 60 Proz. oder über 90 Proz. aller Menschen durch die anatomische Untersuchung als tuberkulös infiziert zu betrachten sind, ist dadurch zwecklos geworden, daß, wie wir oben ausführlich darlegten, eingedrungene Bacillen im Drüsensystem sich lange latent halten können oder nur eine leicht zu übersehende Hyperplasie des Gewebes verursachen. In der richtig angestellten Tuberkulinprobe (Pirquetsche Reaktion) haben wir jetzt ein sicheres Mittel, auch eine geringfügige oder latente Erkrankung nach-

zuweisen. Übereinstimmend geht aus allen Statistiken hervor (Calmette, Herford, Nicolaescu und Nestor, Scheltema, Ranke, Hillenberg, Pollak usw.), daß bereits im kindlichen Alter ein großer Teil aller Kinder einer tuberkulösen Infektion unterliegt. In dichtbevölkerten Landstrichen und Großstädten sind gegen Ende der Kindheit fast 100 Proz. der Kinder tatsächlich infiziert, und auch auf dem Lande ist die Zahl der auf Tuberkulin reagierenden Kinder eine überraschend große und betrifft selbst in den niedrigsten Statistiken wenigstens ein Drittel aller Kinder. Solche Kinder, die aus nachweisbar tuberkulösem Milieu stammen, sind ausnahmslos als irgendwie infiziert zu betrachten. Schon aus diesen Zahlen geht hervor, daß das Überstehen einer tuberkulösen Erkrankung irgendwo im Körper als Quelle für die endogene Infektion und die Möglichkeit, Bazillen exogen zu aspirieren, noch nicht die alleinige Grundlage für die Entstehung der **Phthise** sein kann. Trotz der fast regelmäßig gegebenen Infektionsmöglichkeit erkranken und sterben nicht alle Menschen an der Lungenphthise, die Infektion allein genügt nicht, um diese Erkrankung zu erzeugen.

Wenn in einem Organ pathogene Bacillen, die in das Gewebe eingedrungen sind, nicht angehen. so kann das an zwei Ursachen liegen. entweder ist der ganze Organismus und mit ihm das betreffende Organ durch eine allgemeine ererbte oder erworbene Immunität gerade gegen diese Erreger geschützt, oder das Organ selbst ist mit besonderen Schutzvorrichtungen gegen den eindringenden Feind ausgestattet. Wird aber in gesetzmäßiger Weise gerade ein bestimmtes Organ vom ganzen Körper und in diesem wieder eine bestimmte Stelle regelmäßig als Ausgangspunkt der Krankheit befallen, so müssen wir annehmen, daß eine spezifische Immunität entweder nicht bestanden hat oder leicht zu überwinden war, daß im Gegenteil dieses Organ besonders empfänglich für die Erkrankung ist, daß eine erhöhte ererbte oder erworbene Disposition gerade an dieser Stelle die Entwicklung der Krankheit möglich machte. Alle diese Fragen haben für die Entstehung der Phthise das größte Interesse. In der Lunge entwickelt sich die Phthise, warum aber entsteht die Erkrankung nur in einem Teil der Fälle, wenn der Bacillus in die Lungenspitze gelangt? Ist im günstigen Falle die Lunge besonders geschützt, oder barg die erkrankte eine besondere Disposition für den Ausbruch des Prozesses?

Im allgemeinen müssen wir annehmen, daß die gesunde normale Lunge keine besondere Disposition für bakterielle Erkrankungen bietet. Es ist dieses Organ zwar dem Eindringen pathogener Keime mit der Luft in hohem Maße ausgesetzt, dafür aber auch mit einem verstärkten Schutzapparat ausgerüstet. Kein Organ ist mehr darauf eingerichtet, eingedrungene Fremdkörper aus dem Gewebe zu entfernen, wie gerade die Lunge. Ein ausgedehnter Lymphapparat hat die Aufgabe, alle eingeatmeten corpusculären Körperchen aus der Lunge hinauszuschwemmen. zahllose Bakterien werden auf diese Weise in das schützende Lymphgewebe, das die ganze Lunge durchzieht und die kleinsten Gefäße und

Bronchien bekleidet, gebracht und dort vernichtet. Nur durch diesen ausgedehnten natürlichen Schutzapparat ist die Lunge, die dauernd der exogenen Infektionsgefahr durch alle möglichen pathogenen Keime unterliegt, in der Lage, sich vor den eingedrungenen Bacillen zu schützen und sie unschädlich zu machen. Dasselbe gilt auch für die Tuberkelbacillen. Bacmeister konnte nachweisen, daß nach Inhalation tuberkulösen Materials bei Kaninchen in den Lungenspitzen häufig virulente Tuberkelbacillen zu finden waren. In jahrelangen Versuchen fand er aber niemals in normalen Lungen eine tuberkulöse Spitzenerkrankung. Die Bacillen müssen also in ihrer Entwicklung gehemmt, vernichtet oder abgeführt sein. Es liegt kein Grund vor, anzunehmen, daß die menschliche Lunge sich anders verhält, daß nicht auch hier spärliche, vereinzelte Bacillen aus der intakten Lunge entfernt werden können, ehe sie Schaden stiften. Ein durchgängiger funktionierender Lymphapparat garantiert der Lunge eine große Sicherheit gegen die Invasionsgefahr von seiten aller Erreger.

Daß dieser natürliche Schutz besonders virulenten Bakterien, besonders massiger Infektion gegenüber nicht ausreicht, braucht hier nicht ausgeführt zu werden. Für die Entstehung der Phthise interessiert uns vor allem die Frage, ob diese günstige Stellung der Lunge Infektionserregern gegenüber gerade bei der Tuberkulose eine Steigerung erfahren kann. Wir wissen, daß bei einer Reihe von Infektionskrankheiten eine einmal überstandene Infektion den Körper vor einer zweiten Erkrankung derselben Art schützen oder diese wenigstens mildern kann. Wir haben oben auf die große Verbreitung der Tuberkulose im Kindesalter hingewiesen. Hat diese meist geringfügige Infektion eine Bedeutung für die spätere Entstehung der Phthise, wird durch sie eine absolute oder relative Immunität des Organismus und mit ihm der Lungen erzeugt, die das Individuum vor dem Ausbruch der Phthise schützt oder den Charakter der Phthise bestimmt?

Die Tuberkuloseforschung hat von jeher einen Unterschied gemacht einerseits zwischen der unter dem Bilde der akuten Infektionskrankheit verlaufenden Tuberkulose, die entweder sich schnell im ganzen Körper generalisiert oder lokal beschränkt zu ausgedehnten käsigen Prozessen führt, und andererseits der echten, chronischen, von der Spitze ausgehenden Phthise. Wir wissen, daß letztere sich fast nur bei erwachsenen Menschen findet, sich selten vor den Pubertätsjahren ausbildet, während die pneumonische, käsige oder generalisierte Form gewöhnlich den Kindern eigentümlich ist. Nun ist die interessante Entdeckung gemacht, daß auch in den Ländern, die in der Kultur noch zurück sind, die noch eine geringere Durchseuchung mit Tuberkulose haben, die Erkrankungsform beim Erwachsenen viel seltener die echte Phthise ist, sondern der akuten Form der Kinder ähnelt. So stellte Westenhöffer fest, daß nach dem gewonnenen Sektionsmaterial in Chile die Tuberkulose sehr erheblich weniger verbreitet ist wie in den europäischen Kulturländern und daß dort die Tuberkulose bei vielen dieser Menschen nach Art einer akuten Infektionskrankheit, nicht aber in der bei uns häufigeren und gewohnten Weise

einer schleichenden, chronischen Krankheit auftrat. Über ähnliche Beobachtungen berichten Metschnikoff, Burnet und Tarrasewitsch. Sie fanden im Innern des Kalmückengebietes, das mit der Außenwelt nur durch den Verkehr einzelner Hausierer kommuniziert, eine geringe Tuberkulosemorbidität. Alle vorkommenden Tuberkuloseformen sind dabei hier vorwiegend akute Tuberkulosen (generalisierte Tuberkulose, allgemeine Drüsentuberkulose usw.), während die Lungenphthise nur ganz selten angetroffen wird. In den Grenzgebieten aber, wo infolge des größeren Verkehrs die Erkrankungszahl an Tuberkulose ebenso groß ist wie bei den umwohnenden Russen, überwiegt die Phthise wie bei den russischen Nachbarn. Ähnliche Verhältnisse fand Deyke in der Türkei. Es ist bekannt, daß zahlreiche Naturvölker mit der Zivilisation und anderen Infektionskrankheiten von uns auch die Tuberkulose empfingen und an ihr massenhaft zugrunde gingen; nach den Beschreibungen scheint es sich auch bei diesen Völkern um ein Vorwiegen akuter Tuberkuloseformen und nicht der Phthise gehandelt zu haben. Auch in Österreich wurde die Beobachtung gemacht, daß in Regimentern, die sich aus Bosnien und der Herzegowina rekrutierten, die Soldaten viel häufiger an akuten Formen der Tuberkulose erkrankten, weil die Tuberkulose in ihren Heimatprovinzen viel weniger verbreitet ist.

Aus diesen Beobachtungen ist von verschiedenen Seiten der Schluß gezogen, daß die gutartige chronische Lungenphthise der schweren akuten Tuberkuloseform gegenüber sich in einem Organismus entwickelt, der durch eine frühere lokale, vielleicht völlig ausgeheilte oder latent gewordene Infektion vorbereitet und relativ immunisiert wurde.

Eine gewisse Stütze haben diese Anschauungen durch das Tierexperiment erfahren. Orth und L. Rabinowitsch konnten als erste feststellen, daß durch eine Vorbehandlung mit wenig virulenten Tuberkelbacillen, die nur örtliche tuberkulöse Veränderungen erzeugten, Meerschweinchen so beeinflußt werden können, daß eine zweite Infektion, die mit virulenten menschlichen Bacillen erfolgte, nicht wie gewöhnlich zu einer generalisierten Tuberkulose führte, sondern zu Veränderungen nur in der Lunge, die der Phthisis pulmonum analog waren. Auch bei Kaninchen, die in ihrem Verhalten dem Typus humanus gegenüber dem Menschen näher stehen wie das Meerschweinchen, konnten durch dieselben Forscher bei ähnlicher Versuchsanordnung chronische Lungenveränderungen erzeugt werden. Bartels und Lewy kamen zu gleichen Resultaten. Ein besonderes Verdienst hat sich in dieser Richtung Römer erworben, der an den verschiedenen Tierarten mit einer Versuchsanordnung, die möglichst der natürlichen Infektionsgelegenheit angepaßt war, den immunisierenden Einfluß einer primären Infektion fesstellte.

Auf Grund aller dieser Tatsachen hat man auf die bekannte Lehre v. Behrings wieder zurückgegriffen, daß die Schwindsucht sich nur in einem Körper entwickle, der durch eine Infektion im Kindesalter für die Phthise vorbereitet sei. Eine in der Jugend überstandene tuberkulöse Infektion verleiht nach Behring zwar eine gewisse Resistenz.

disponiert aber zur Phthise im erwachsenen Alter. „Die Lungenschwindsucht ist bloß das Ende von dem einem Schwindsuchtskandidaten schon an der Wiege gesungenen Liede.“ Während v. Behring noch die exogene Reinfektion eines im Kindesalter infizierten Organismus für die Entstehung der Phthise für möglich hält (auch hier wird schon die Hauptbedeutung der endogenen Infektion der Lungenspitzen beigelegt), erklärt Römer die Entstehung der Schwindsucht auf dem Blutwege von in der Kindheit erworbenen Herden für die weitaus häufigste Art. Die von Römer modifizierte Behringsche Lehre läßt die Phthise folgendermaßen entstehen: In der Kindheit stattfindende Tuberkuloseinfektionen führen, wofern sie nicht akut tödlich verlaufen, zu einer erhöhten Widerstandsfähigkeit gegen weitere Tuberkuloseentwicklung. Die so erzeugte Immunität reicht in der Regel gegen von außen kommende Infektionen späterer Jahre aus. Ermöglichen besondere Umstände physiologischer oder pathologischer Art den im Körper heimischen Tuberkelbacillen eine derartige Vermehrung, daß der vorhandene Immunitätsgrad nicht mehr ausreicht, die krankmachenden Folgen einer metastatischen Reinfektion zu verhüten, so kommt es zur Entwicklung neuer Tuberkuloseherde und erneuter tuberkulöser Krankheitserscheinungen phthisischer Art. Die Frage, warum gerade erst während und nach den Pubertätsjahren die Phthise sich entwickelt, läßt Römer offen. Es mag hier ein Versagen der Immunität aus anderen Gründen (akzidentelle Krankheiten, Einfluß der Pubertätsreife usw.) vorliegen, wie auch Hamburger annimmt, oder es mögen lokal disponierende Momente, die auf die Lungenspitze selbst wirken, die auslösende Ursache sein. Eine ähnliche Lehre vertreten u. a. Hamburger*), Wolff und Petruschky, die die Phthise als eine Teilerscheinung einer allgemeinen Tuberkuloseinfektion auffassen. Die ganze Erkrankung verläuft, ähnlich der Lues, mit manifesten und latenten Stadien, von denen jedes seinen charakteristischen Verlauf hat. Die erste Infektion findet gewöhnlich im ersten Dezennium des Lebens statt. Der Primäraffekt heilt aus oder bleibt latent bestehen. Von diesem Herde resp. den regionären Drüsen kann es zur generalisierten Tuberkulose kommen (Miliartuberkulose, hämatogene Metastasen), und schließlich entsteht im vorbereiteten Körper die tertiäre Manifestation: die chronische Phthise (siehe auch hier S. 540).

Gegen diese Anschauungen hat Orth gewichtige Bedenken erhoben. Orth weist auf die Tatsache hin, daß häufig an geringe Veränderungen, die in ganz circumscripten oder in völliger Rückbildung begriffenen Herden bestehen, sich häufig eine akute Tuberkulose anschließt, die den Tod herbeiführen kann. Eine massive Reinfektion aus den alten Herden

*) In seinem Referat auf der XI. Internationalen Tuberkulose-Konferenz (Oktober 1913) formuliert Hamburger seine Anschauung dahin: „Die Lehre von der Lungenphthise als Spät- oder Tertiärform der Lungentuberkulose erscheint zwar logisch gerechtfertigt, doch vorderhand nicht experimentell bewiesen. Ebenso gerechtfertigt, doch nicht bewiesen ist die Vorstellung, daß es sich bei der Lungenphthise um eine Exacerbation alter tuberkulöser Herde handelt. Ob bei der Phthiseentstehung tuberkulöse Reinfektionen eine ätiologische Rolle spielen, ist ebenfalls vorderhand eine ganz unentschiedene Frage.“

im Sinne Römers, die den bestehenden Immunitätsschutz überwindet. erscheint nach dem anatomischen Befunde unwahrscheinlich; es handelt sich entweder um eine exogene Neuinfektion, die selten ganz auszuschließen ist, oder um eine ganz spärliche Reinfektion aus dem bestehenden Herde. Wenn trotzdem dadurch eine schwere akute Erkrankung herbeigeführt wird, so kann der bestehende Immunitätsgrad. den übrigens auch Orth anerkennt, nicht groß sein. Orth macht vor allem darauf aufmerksam, daß die Lungenschwindsucht nicht das Resultat einer einzigen Infektion oder Reinfektion ist, sondern daß die Phthise ein Prozeß ist, der bald schneller, bald langsamer ungleichmäßig fortschreitet, bei dem also immer wieder neue Reinfektionen auftreten. von denen man keineswegs annehmen darf, daß es sich stets um neue massive Infektionen handelt, bei denen man im Gegenteil anzunehmen gezwungen ist, daß nur eine geringfügige, sei es endogene, sei es exogene Infektion dem Fortschreiten der tuberkulösen Prozesse zugrunde liegt. Nach den vorher erwähnten Anschauungen soll ein in der Kindheit erworbener Tuberkuloseherd den Anstoß zur Lungenschwindsucht geben. Es müßte sich also bei jedem Phthisiker nicht nur ein in der Kindheit erworbener alter Herd, sondern ein derartiges Bacillendepot finden, daß von diesem aus eine so massive Reinfektion erfolgt, daß der erworbene relative Schutzwall durchbrochen wird. Dem aber widerspricht nach Orth die Erfahrung der pathologischen Anatomie. denn bei den meisten Phthisikern finden sich keine älteren, bis in die Jugendzeit zurückdatierenden Herde, und wenn man solche Herde findet, befinden sie sich in einem Zustande, daß es unstatthaft erscheint, von ihnen eine massive Reinfektion abzuleiten. Damit bestreitet, wie wir sehen werden, aber Orth durchaus nicht die Wichtigkeit der primären Infektion im Kindesalter für die Entstehung der Schwindsucht. Wenn Behring und Römer, sowie die Wiener Schule und mit ihnen viele andere Forscher aber die Phthise stets auf eine Reinfektion zurückführen wollen, so betont Orth, daß die Lungenschwindsucht auch infolge einer einzigen Infektion oder als Teilerscheinung einer ersten Infektion mit Tuberkelbacillen entstehen kann, wenn die lokale Disposition in den Lungen gegeben ist.

In diesem Streit der Meinungen hat uns auch hier die experimentelle Forschung einen Schritt weiter gebracht. Die Möglichkeit, eine echte, in der Lungenspitze beginnende Phthise auch beim Tier zu erzeugen. hat uns die Gelegenheit gegeben, auch dieser Frage näher zu treten. Es gelang Bacmeister nur dann eine Erkrankung der Lungenspitzen zu bekommen, die in ihrem Charakter der menschlichen chronischen Phthise analog war, wenn schon eine frühere Infektion sich im Körper etabliert batte. Wurden die Bacillen primär direkt auf dem Blutwege in die Lungenspitze geleitet, so kam es in den apikalen Teilen wohl zur Bildung typischer Tuberkel, die sich zwar vergrößern und verkäsen konnten, aber eine infiltrierende Ausbreitung im Lymphgewebe, den Gefäßen und Bronchien folgend, neben proliferierenden Vorgängen ergaben sich — mochte die Phthise aerogen oder hämatogen entstanden

sein — immer erst, wenn bereits ältere Herde irgendwo im Körper schon längere Zeit bestanden. Der Ausfall dieser Experimente scheint zu beweisen, daß für **die Form** und **den Charakter** der spezifischen Phthise den akuten tuberkulösen Veränderungen gegenüber eine relative Immunisierung des Körpers durch eine primäre Infektion nötig ist. Mit Sicherheit wird diese Frage weder auf dem Sektionstisch noch im Experiment gelöst werden können, da für den Charakter und die Form der Erkrankung in jedem einzelnen Falle die Virulenz des gerade eingedrungenen Bacillus und die individuelle Empfänglichkeit des befallenen Organismus im weitesten Sinne maßgeblich sind; beide Faktoren sind stets veränderlich und gewonnene Erfahrungen nur mit Vorsicht zu verallgemeinern. Aber selbst angenommen — sowohl die Erfahrungen der Pathologie, der Krankenbeobachtung wie das Experiment sprechen dafür — daß eine Infektion im Kindesalter eine gewisse Immunität hinterläßt, fest steht auf jeden Fall: nicht zu unterdrücken ist der Ausbruch der tuberkulösen Erkrankung in der Lungenspitze durch diese erworbene Immunität, sondern nur der Charakter der Erkrankung kann geändert werden, indem sich bei der initialen Phthise ein mehr gutartiger, chronischer Prozeß bildet.

Ferner konnte Bacmeister beweisen, daß für die Reinfektion **spärliche** Bacillen genügen, daß die Reinfektion sowohl auf exogenem Wege durch Aspiration wie endogen aus tuberkulösen Herden erfolgen kann. Bacmeister kommt daher auf Grund seiner experimentellen Arbeiten zu demselben Schluß wie Orth: nicht in einer allgemeinen Umstimmung des ganzen Organismus durch eine infantile überstandene Erkrankung liegt der Grund für den Ausbruch der Phthise, sondern in einer lokalen Disposition in den Lungen. Ist eine solche Disposition schon primär vorhanden, so erkrankt das Individuum **direkt** an der Phthise, indem sich aus lokalen Gründen ein initialer Herd in der Spitze bildet. Die Erfahrungen der pathologischen Anatomie, die epidemiologischen Beobachtungen und die experimentelle Forschung zeigen aber, daß eine solche lokale Disposition auch durch eine tuberkulöse Erkrankung, die der Organismus einmal durchgemacht hat, hervorgerufen werden kann. Worin diese erworbene Disposition, die lokal die Lungen betreffen muß, besteht, kann an dieser Stelle als außerhalb unserer Aufgabe gelegen nicht behandelt werden, ich verweise auf eine monographische Darstellung, die demnächst erscheinen wird. Es kann nicht geleugnet werden, daß eine relative Immunität im Körper nach einer infantilen Infektion zurückbleiben kann, sie ist aber nicht so groß, daß sie — wie Römer annimmt — jede von außen oder von innen kommende Reinfektion mit spärlichen Bacillen überwindet; ob die Phthise sich entwickelt oder nicht, hängt von den lokalen Verhältnissen ab, unter denen die Lunge steht, nur der **Charakter** der Krankheit kann von den Schutzkräften des Körpers beeinflußt werden. Da wir aber annehmen müssen, daß eine überstandene Infektion im Kindesalter einen Einfluß auf die lokalen disponierenden Verhältnisse, die die Lungen beherrschen, ausübt, so tritt auch hier die Wichtigkeit der kind-

lichen Erkrankung für die Entstehung der Phthise wieder in den Vordergrund. Dabei ist es ganz gleichgültig, ob diese primäre Erkrankung von Bacillen des Typus humanus oder bovinus ausgelöst wurde. Die Phthise ist ja auch in letzterem Falle erst die Folge einer Reinfektion, die, wie wir, solange die Frage nach der Umwandlungsmöglichkeit des einen Stammes in den anderen nicht gelöst ist, annehmen müssen, fast stets durch Übertragung der Bacillen von Mensch zu Mensch erfolgt. Die Disposition kann der mit der Milch eingeführte Typus bovinus, der meist nur zu einer lokalen Fütterungstuberkulose führt, ebenso schaffen wie der Typus humanus, der im kindlichen Alter durch irgendeine Infektionspforte eindringt. Der Kampf ist gegen den Rinderbacillus in gleicher Weise zu führen, wenn wir die Phthise bekämpfen wollen, auch wenn wir überzeugt sind, daß die Schwindsucht fast ausschließlich vom Typus humanus hervorgebracht wird. Wir werden aber die Hauptbekämpfung der Phthise nicht nur in das kindliche Alter legen. selbst wenn wir wissen, daß für viele Fälle hier die Disposition für die spätere Lungenerkrankung gelegt wird. Ebenso wie der Keim, der die Phthise auslöst, bereits im Kinde schlummert und erst die Lunge gefährdet, wenn die Disposition auf die Lungenspitze wirkt, kann der Krankheitserreger in späterem Alter exogen eindringen und zur Phthise führen. Der Kampf und die Prophylaxe sind nicht an ein bestimmtes Alter gebunden, das Kind ist mit allen Mitteln vor der Infektion zu behüten, aber ebenso der Mensch in den Pubertätsjahren und im ferneren Leben.

Es ist unsere Aufgabe gewesen, das Wesen und den Gang der tuberkulösen Infektion bei der Entstehung der Phthise nach dem Stande unseres heutigen Wissens zu schildern. Die Infektion, die wir in vorliegenden Ausführungen behandelt haben, ist nur eine Komponente in der Entstehungsgeschichte der Phthise. Das Eindringen der Bakterien in die Lungenspitze löst die Schwindsucht noch nicht allein aus, mag der Organismus durch eine frühere Infektion vorbereitet sein oder nicht. Zu der Infektion muß die Disposition kommen, die den eingedrungenen Bacillus zum Haften und zur Entwicklung bringt. Die chronische Phthise der Erwachsenen beginnt gesetzmäßig in der Lungenspitze. Lokale, nur die Lungenspitze betreffende Momente schaffen die individuelle Disposition, welche die an und für sich schon ungünstigen generellen Verhältnisse der apikalen Lungenteile für das Haften der Infektion noch geeigneter machen. Das Wesen der Disposition zu schildern ist eine Aufgabe für sich und hier nicht beabsichtigt. Es sei nur mit Nachdruck hervorgehoben: Für die Entstehung der Phthise sind **beide** Komponenten Voraussetzung: **die Infektion** und **die Disposition.**

XI. Der Harn des Säuglings.

Von

Ernst Mayerhofer-Wien.

Inhaltsverzeichnis.

Literatur.

Abderhalden, E., Ein Fall von Vortäuschung einer Glucosurie durch Ausscheidung von Glucuronsäure. Zeitschr. f. physiol. Chem. **85**. 1913. S. 95.

— und A. Schittenhelm, Über den Gehalt des normalen Menschenharns an Aminosäuren.

— und F. Samuely, Zur Frage der Aminosäuren im normalen und pathologischen Harn. Beides in Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**. Heft 4 bis 6.

Amberg, S., und H. F. Helmholz, Über das Vorkommen der Hippursäure im Säuglingsharn. Zeitschr. f. Kinderheilk. **9**. 1913. S. 6.

Amberg und Morris, Über die Kreatininausscheidung beim Säugling. Journ. of biolog. chem. 3. S. 311.
Arrhenius und Madsen, zit. nach Arrhenius, Immunchemie. Leipzig 1907.
Aschenheim, E., Über Zuckerausscheidung im Kindesalter. Verhandl. d. 26. Vers. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. Salzburg 1909. S. 178.
— Bemerkung zur Arbeit von H. Nothmann: „Beitrag zur Zuckerausscheidung im Säuglingsalter". Zeitschr. f. Kinderheilk. 2. 1911. S. 503.
Ascoli und Bonfanti, Weitere Untersuchungen über alimentäre Albuminurie. Münchner med. Wochenschr. Nr. 41. 1903.
Baumgarten, Organisch gebundenes Chlor. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. 5. 1908. S. 540.
Baumstark, Bestimmungen der Fäulnisprodukte im Urin und in den Faeces mit Benützung der Ehrlichschen Aldehydreaktion. Münchner med. Wochenschr. 1903. Nr. 17.
— und Mohr, Über die Darmfäulnis im Hunger. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. 3. 1906. Heft 3.
Bechhold, Kolloidstudien mit der Filtrationsmethode. Zeitschr. f. physiol. Chem. 60. 1907. S. 257, und Zeitschr. f. Chemie u. Ind. d. Kolloide. 2. 1907. S. 3.
Beck, C., Die Beteiligung der Schleimhaut des Urogenitalapparates am Symptomenkomplex der exsudativen Diathese. Monatsschr. f. Kinderheilk. 11. 1913. S. 468.
v. Behring, Tuberkuloseentstehung, Tuberkulosebekämpfung und Säuglingsernährung. Beitr. z. exper. Therap. 8. Berlin 1904. — Vgl. auch Vortrag in der 75. Vers. d. Naturf. u. Ärzte in Kassel 1903.
Bendix, B., Beiträge zum Stoffwechsel des Säuglings. Jahrb. f. Kinderheilk. 43. 1896. S. 52.
— Zur Frage der Ammoniakausscheidung durch den Harn bei magendarmkranken Säuglingen. Ebenda. 48. 1898. S. 165.
— Weitere Beiträge zum Stoffwechsel des Säuglings. Ebenda. 46. 1898. S. 308.
Benfey, A., Über eiweißspaltende Enzyme im Säuglingsharn. Biochem. Zeitschr. 10. 1908. S. 458 bis 462.
— Über Enzyme im Säuglingsurin, zit. nach Jahrb. f. Kinderheilk. 17. 1908. S. 612.
Benjamin, E., und O. Kastner, Über die von der Nahrungsaufnahme abhängige Albuminurie beim ernährungsgestörten Säugling. Ref. nach Zeitschr. f. Kinderheilk. 4. 1912. S. 23.
Berend, N., Über Darmfäulnis bei Neugeborenen. Orv. Hetilap. 1906. Nr. 1.
Bienstock, Untersuchungen über die Ätiologie der Eiweißfäulnis, II. Milchfäulnis. Verhinderung der Fäulnis durch Milch, Darmfäulnis. Arch. f. Hyg. 39. 1901. Heft 4.
Biffi und Galli, Blut- und Harnuntersuchungen bei Neugeborenen und Säuglingen. Riv. di Clin. Pediatr. 1908. Nr. 1.
Birk, Beiträge zur Physiologie des neugeborenen Kindes. Monatsschr. f. Kinderheilk. 9. 1911. S. 279, 595, und 10. 1911. S. 1.
— und Orgler, Der Kalkstoffwechsel bei Rachitis. Ein kasuistischer Beitrag. Ebenda. 9. 1911. S. 544.
Blumenthal, Zur Frage der klinischen Bedeutung des Auftretens von Fäulnisprodukten im Harn. Char.-Ann. 1901.
Boedeker, Über das Alkapton; ein neuer Beitrag zur Frage: Welche Stoffe des Harns können Kupferreduktion bewirken? Zeitschr. f. ration. Med. 7. 1859. S. 130, und Liebigs Ann. 117. 1861. S. 98.
Bókay, J. v., Über die infantile Lithiasis in Ungarn. Zeitschr. f. Kinderheilk. 4. 1912. S. 365.
— Krankheiten der Harnblase. Gerhardts Handbuch 4, 3. S. 536.
Bookmann, A., Die physiologische Bedeutung und der klinische Wert der Ehrlichschen Dimethylaminobenzaldehydreaktion im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. 64 (d. n. F. 14). S. 202.
Borrino, A., Proteolytische Fermente im Säuglingsurin. Monatsschr. f. Kinderheilk. 6. 1907. S. 177.

Camerer, (Harnsäure bei Brustkindern.) Zeitschr. f. Biol. **35**. 1897.
— Die stickstoffhaltigen Bestandteile im menschlichen Urin und die sogenannte Acidose. Monatsschr. f. Kinderheilk. **2**. 1903. S. 1.
— Der Gehalt des menschlichen Urins an stickstoffhaltigen Körpern, seine Acidität, die Acidose bei der Urinanalyse. Tübingen 1901.
— Der Harnstoff im menschlichen Urin. Zeitschr. f. Biol. **46**. S. 322.
— in Pfaundler-Schloßmanns Handbuch. **1**. S. 352.
Charin, Toxicité urinaire et pathologie cellulaire. Semaine méd. 1900. Nr. 26.
Chodschajeff, Arch. de physiol. norm. et path. 1898 (zit. nach Zangger).
Concetti, Pediatria. **4**. 1898. Nr. 1 und 2.
Cotta-Ramusino, C., Sulla presenza di un Albuminoide nelle urine dei bambini sani. Ebenda. **19**. 1911. S. 113.
Courtney, A. M., Studies in infant nutrition. I. Metabolism in chronic malnutrition. Amer. Journ. of dis. of children. **1**. 1911. S. 321.
Craw, On the filtration of crystalloids and colloids through gelatine, reference to the behaviour of haemolysins. Proc. Roy. Soc. **77**. London 1906. S. 311.
Creudiroupolis und Ruffer, Diffusion von Pyocyaneustoxin. Compt. rend. Soc. biol. à Paris. **52**. 1900. S. 1009.
Cruse, Über das Verhalten des Harns bei Säuglingen. Jahrb. f. Kinderheilk. **11**. 1877. S. 393.
— Zur Kenntnis des angeblichen Zucker- und Eiweißgehaltes des Säuglingsharns. Ebenda. **13**. 1879. S. 71.
Cuno, F., Pankreasdiabetes bei einem 3 wöchigen Säugling. Klin.-therapeut. Wochenschr. **18**. 1911. S. 59.
Czerny - A. Keller, Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie.
— und P. Moser, Klinische Beobachtungen an magendarmkranken Kindern im Säuglingsalter. Jahrb. f. Kinderheilk. **38**. 1894. S. 436.
— und Franz Steinitz, Stoffwechselpathologie aus C. v. Noordens Handbuch d. Path. d. Stoffw. **2**. 1907. S. 404.
Dauwe, Über die Absorption der Fermente durch Kolloide. Hofmeisters Beitr. **6**. 1905. S. 426.
Dementjeff, Die Methode und die Bedeutung der mikrochemischen Untersuchungen der Kinderfaeces. Diss. Petersburg 1900. Zit. nach Gundobin.
— Die Leberfunktion des Neugeborenen. Vortrag auf dem Pirogoff-Kongreß 1904 (russisch). Zit. nach Gundobin.
Democh, Ida, Genuine Schrumpfniere im Säuglingsalter. Arch. f. Kinderheilk. **33**. 1902. S. 284.
Dubois, Maurice, und K. Stolte, Abhängigkeit der Kalkbilanz von der Alkalizufuhr. Jahrb. f. Kinderheilk. **77**. 1913. S. 21 bis 27.
Dubrunfaut, Note sur l'osmose et les applications industrielles. Compt. rend. Ac. Sc. **41**. 1859. S. 834 und 63. 1860. S. 838 und 994.
Eijkmann, Über Enzyme bei Bakterien und Schimmelpilzen. Zentralbl. f. Bakteriol. **29**. 1901. S. 841.
Engel und Turnau, Über eine Reaktion des Urins von Brustkindern. Berliner klin. Wochenschr. **48**. 1911. S. 18.
Epstein, Über die Gelbsucht bei neugeborenen Kindern. Sammlung klin. Vortr. v. Volkmann. Nr. 180.
— A., Die Verdauungsstörungen im Säuglingsalter. Schwalbe-Ebsteins Handb. d. prakt. Med. **2**. 1905. S. 307.
— Zur Ätiologie der Blutungen im frühesten Kindesalter. Österr. Jahrb. f. Pädiatr. **2**. 1876. S. 119.
Escherich, Th., Die Darmbakterien des Säuglings. 1886.
Falk, F., und S. Kolieb, Über Fermente im menschlichen Harn. Zeitschr. f. klin. Med. **68**. S. 156.
Fermi und Pernossi, Über die Enzyme. Zeitschr. f. Hyg. **18**. 1894. S. 111.

Fife and Needer, Studies in the metabolism of atrophic infants. Amer. Journ. of dis. of children. 2. 1911. S. 19.
Finizio, G., Sull' indicanuria dei bambini specialmente in rapporto alla quantità totale degli acidi solfonici. Pediatria. 7. 1899. Nr. 9.
— La glicuronicuria nei bambini. Ebenda. 2. 1907.
Finkelstein, H., Lehrbuch der Säuglingskrankheiten. Teil III. S. 487.
Fischer, Emil, und O. Piloty, Reduktion der Zuckersäure. Berichte d. Deutschen chem. Gesellschaft. 24. 1891. S. 521.
Flexner und Noguchi, Der Einfluß von Kolloiden auf die Diffusion von Hämolysinen. Journ. of exper. Med. 8. S. 547.
Flückiger, M., Untersuchungen über die Kupferoxyd reduzierenden Substanzen des normalen Harnes. Zeitschr. f. physiol. Chem. 9. 1885. S. 322. 24. 1891. S. 521.
Fränkel, S., Deskriptive Biochem. 1907. S. 71.
Freund, E., Über den Ort des beginnenden Eiweiß-Abbaues im gefütterten und hungernden Organismus. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. 4. 1907.
Freund, W., Zur Kenntnis der Schwefelausscheidung bei Säuglingen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 29. S. 24.
— Chlor und Stickstoff im Säuglingsorganismus. Jahrb. f. Kinderheilk. 48. 1898. S. 137.
— Zur Kenntnis der Oxydationsvorgänge bei gesunden und kranken Säuglingen. Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1901. S. 187.
— Säuren und Basen im Urin kranker Säuglinge. Monatsschr. f. Kinderheilk. 1. 1902 bis 1903. S. 225.
— Physiologie und Pathologie des Fettstoffwechsels. Ergebn. f. inn. Med. u. Kinderheilk. 3. 1909. S. 139.
— Pfaundler-Schloßmanns Handbuch, Kapitel: Pathologie des Stoffwechsels.
Ganghofner und Langer, Über die Resorption genuiner Eiweißkörper im Magendarmkanal neugeborener Tiere und Säuglinge. Münchner med. Wochenschr. 1904. S. 1497.
Gehlig, Beobachtungen über Indicanausscheidung bei Kindern, speziell bei der kindlichen Tuberkulose. Jahrb. f. Kinderheilk. 38. 1894. S. 285.
Gein, K., Zur Frage über die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Harnes Neugeborener (russisch); zit. nach Gundobin. Diss. Petersburg 1904.
Giffhorn, Beitrag zur klinischen Bedeutung des durch Essigsäure fällbaren Eiweißkörpers im Urin der Säuglinge. Monatsschr. f. Kinderheilk. 9. 1911. S. 648.
Goldschmiedt, Guido, Eine neue Reaktion auf Glucuronsäure. Zeitschr. f. physiol. Chem. 65. 1910. S. 389.
— Über den Nachweis der Glucuronsäure im Harne. Ebenda. 67. 1910. Heft 2.
Gregor, Der Fettgehalt der Frauenmilch und die Bedeutung der physiologischen Schwankungen derselben in bezug auf das Gedeihen der Kinder. Volkmanns klin. Vortr. 1901. Nr. 302.
Grosline, Contribution to medical researches. Am. Arb. 1903. S. 290; zit. nach Zangger, l. c.
Großer, P., Organische und anorganische Phosphate im Stoffwechsel. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 9. 1913. S. 119.
Gundobin, Die Besonderheiten des Kindesalters. 1912. Daselbst ausführlich die neuere russische Literatur.
Hadlich, R., und P. Großer, Über den Aminosäurengehalt des Kinder- und Säuglingsharnes. Jahrb. f. Kinderheilk. 73. 1911. S. 421.
Hahn, Die Durchlässigkeit des Magendarmkanals ernährungsgestörter Säuglinge für an heterologes Eiweiß gebundenes Antitoxin. Ebenda. 77. 1913. S. 405.
Halberstam, Beitrag zur Lehre vom Ikterus neonatorum. Diss. Dorpat 1885.
Hamburger, Über passive Immunisierung durch Fütterung. Beitr. z. Klin. d. Tuberkulose 1904.
— und Monti, Über Antitoxinresorption vom Rectum aus. Münchner med. Wochenschrift. 1908. Nr. 31.

Hamburger und Sperk, Biologische Untersuchungen über die Eiweißresorption vom Darm aus. Wiener klin. Wochenschr. 1904. Nr. 23.
Hammarsten, L., Lehrbuch der physiologischen Chemie. 1899. S. 434.
Hayaski, A., Über den Übergang von Eiweißkörpern aus der Nahrung in den Harn bei Albuminurie der Kinder. Monatsschr. f. Kinderheilk. **12**. 1913. S. 101.
Hellendal, H., Hereditäre Schrumpfniere im frühen Kindesalter. Arch. f. Kinderheilk. **22**. 1897. S. 61.
Heller, Fr., Die Albuminurie neugeborener Kinder. Zeitschr. f. Kinderheilk. 7. 1913. S. 303.
Henoch, Vorlesungen über Kinderkrankheiten. 1883.
Herbst, O., Calcium und Phosphor beim Wachstum am Ende der Kindheit. Zeitschrift f. Kinderheilk. **7**. 1913. S. 161.
Heubner, W., Über die Phosphorausscheidung eines Neugeborenen. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **62**. 1910. S. 253.
Hijmans, A. van den Bergh, Einfluß von Alkalizufuhr auf die Ammoniakausscheidung. Jahrb. f. Kinderheilk. **45**. 1897. S. 265.
Hirschler, A., Über den Einfluß der Kohlehydrate und einiger anderer Körper der Fettsäurereihe auf die Eiweißfäulnis. Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**. 1886. S. 306.
Hochsinger, Über Indicanurie im Säuglingsalter. 8. Versammlung d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1890. S. 28.
— Wiener med. Presse. 1890.
— Diskussionsbemerkung in der 82. Versammlung d. Gesellsch. Deutscher Naturf. u. Ärzte in Königsberg. Ref. Jahrb. f. Kinderheilk. **72** (d. n. F. **22**). 1910. S. 480.
Hodann, Jahrbuch schlesisch-vaterländ. Kultur. 1855. Zit. nach Gundobin.
Hoeniger, E., Über die ephemere traumatische Glykosurie bei Neugeborenen. Deutsche med. Wochenschr. 1911. S. 500.
Hofmeier, Virchows Arch. **89**. 1882.
— (Harnstoff und Harnsäure bei Icterus neonatorum.) Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. **8**. 1882. S. 287.
Huenefeld, Der Harn der Säuglinge. Journ. f. prakt. Chem. **14**. 1839. S. 306.
Ibrahim, J., Über Tetanie der Sphinkteren, der glatten Muskeln und des Herzens bei Säuglingen. Deutsche Zeitschr. f. Nervenkeilk. **41**. 1911. S. 436.
Inouye, K., Über alimentäre Albuminurie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **75**. 1903. S. 378.
— Über Engel-Turnausche Reaktion. Zikasasshi. **131**. 1911. S. 27.
Iscovesco, Transport des colloïdes à travers des colloïdes et des lipoïdes. Compt. rend. Soc. biol. à Paris. **62**. 1907. S. 625.
Jakobi, Kapitel Harn in Gerhardts Handbuch. **1**. S. 332.
v. Jaksch, Flüchtige Fettsäuren. Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**. 1886. S. 536.
— Klinische Diagnostik, bei Urban und Schwarzenberg.
Janney, Die Ammoniakausscheidung im menschlichen Harne bei Zufuhr von Harnstoff und Natron. Zeitschr. f. physiol. Chem. **76**. 1912. S. 99.
Jundell, J., Untersuchungen über den Stoffwechsel bei der Dyspepsie und der alimentären Intoxikation. Zeitschr. f. Kinderheilk. **8**. 1913. S. 235.
Kaminer, Gisa, und E. Mayerhofer. Über den klinischen Wert der Bestimmung des anorganischen Phosphors im Harne unnatürlich ernährter Säuglinge. Ebenda. **8**. 1913. S. 24.
Kauffmann und Mohr, Deutsches Arch. f. klin. Med. **74**. 1902.
Kast, (Chloride.) Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**. 1888. S. 284.
Kassowitz, K., Versuch einer Sensibilisierung gegen Kuhmilchcasein auf enteralem Wege. Zeitschr. f. Kinderheilk. 1912.
Keller, A., Zur Kenntnis der Gastroenteritis im Säuglingsalter (Ammoniakausscheidung). Jahrb. f. Kinderheilk. **44**. 1897. S. 25.
— Phosphorstoffwechsel im Säuglingsalter. Zeitschr. f. klin. Med. **36**. 1899. S. 49.
— Organische Phosphorverbindung im Säuglingsharn, ihr Ursprung und ihre Bedeutung für den Stoffwechsel. Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**. 1900. S. 146.

Keller, A., Phosphor und Stickstoff im Säuglingsorganismus. Archiv f. Kinderheilk. 29. 1900. S. 1.
— Kranke Kinder an der Brust. Jahrb. f. Kinderheilk. 53 (d. n. F. 3) 1901. S. 69.
Klotz, M., Milchsäure und Säuglingsstoffwechsel. Ebenda. 70. 1909. S. 1.
— Die Bedeutung der Getreidemehle für die Ernährung. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 8. 1912. S. 592.
Koeppe, H., Studien zum Mineralstoffwechsel. Jahrb. f. Kinderheilk. 73. 1911. S. 9.
Kotscharowski, Der Harn des Neugeborenen und seine Toxizität. Diss. Petersburg 1899 (russisch); zit. nach Gundobin.
Krasnogorski, N., Über die Herkunft des Harneiweißes bei Albuminurien der Säuglinge. Zeitschr. f. Kinderheilk. 4. 1912. S. 526.
— Über die Störungen des Wasserhaushaltes (Salznährschaden) bei Säuglingen. Jahrb. f. Kinderheilk. 72. 1910. S. 373.
Krehl, L., Pathologische Physiologie (Frage der Säurevergiftung in der internen Medizin). Leipzig 1912.
Külz, Kapitel Diabetes mellitus in Gerhardts Handbuch. 3. 1878. S. 277.
Lade, V., Studium über die Acidität des Urins mit experimentellen Beiträgen aus dem Säuglingsalter. Arch. f. Kinderheilk. 55. 1911. S. 161.
Langfeld, E., Zur Engel-Turnauschen Harnreaktion. Berliner klin. Wochenschr. 48. 1911. S. 2114.
Langstein, L., (Campher bei Inanition.) Ref. Jahrb. f. Kinderheilk. 72 (d. n. F. 22). 1910. S. 480.
— Kapitel Harn und Erkrankungen des Urogenitalsystems in Pfaundler-Schloßmanns Handbuch.
— Diabetes und Glykosurie im Säuglingsalter. 26. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1909; zit. nach Deutsche med. Wochenschr. 1909. S. 818.
— Hunger und Unterernährung im Säuglingsalter. Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung 3. 6. Heft. 1912. S. 15.
— Das Eisen bei der natürlichen und künstlichen Ernährung des Säuglings. Jahrb. f. Kinderheilk. 74. 1911. S. 536.
— Festschrift f. Salkowski.
— und Hoerder, Kranke Kinder bei der Ernährung mit Frauenmilch. Therap. Monatsh. 25. 1911. S. 708.
— und L. F. Meyer, Säuglingsernährung und Säuglingsstoffwechsel.
— — Die Acidose im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. 61. 1905. S. 454.
— und A. Niemann, Ein Beitrag zur Kenntnis der Stoffwechselvorgänge in den ersten 14 Lebenstagen normaler und frühgeborener Säuglinge. Ebenda 71 (d. n. F. 21). 1910. S. 604.
— und Rietschel, Biochem. Zeitschr. 1. 1906. S. 75.
— und Soldin, (Erepsin.) Jahrb. f. Kinderheilk. 76. 1908.
— und Steinitz, Hofmeisters Beitr. 7.
Lehmann, Über Trennung von Farbstoffen durch Diffusion. Chem. Zentralbl. 1. 1907. S. 861 und Zeitschr. f. physikal. Chem. 57. 1907. S. 718.
Leo, Untersuchungen über Indicanurie im ersten Kindesalter. Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 23. Stuttgart 1906. S. 281.
Leopold und v. Reuß, Experimentelle Untersuchungen über Milchzuckerausscheidung nach wiederholten Injektionen. Monatsschr. f. Kinderheilk. 8. S. 1.
Löbisch, W. F., Über den Einfluß des Urotropins auf die Darmfäulnis. Wiener med. Presse. 1901. S. 1282 und 1283.
Lust, F., Funktionsprüfungen des Magendarmkanals ernährungsgestörter Säuglinge. 29. Versamml. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. Münster 1912. S. 133.
— Die Durchlässigkeit des Magendarmkanals für heterologes Eiweiß bei ernährungsgestörten Säuglingen. Jahrb. f. Kinderheilk. 77. 1913.
— Über die Ausscheidung von zuckerspaltenden Fermenten beim Säugling. Monatsschr. f. Kinderheilk. 11. 1912. S. 302.
— Die Beteiligung der Schleimhaut des Urogenitalapparates am Symptomenkomplex der exsudativen Diathese. Ebenda. 10. 1912. S. 420.

Lust, Ein Fall von Hämaturie bei einem Säugling als einziges Symptom eines Morbus Barlowii. Demonstration; zit. nach Zeitschr. f. Kinderheilk. Ref. 1. 1912. S. 268.

Marino, zit. nach Stoffel, Diffusionserscheinungen in festen Kolloiden. Inaug.-Diss. Zürich 1908.

Mayer, A., Bericht der naturforschenden Gesellschaft in Freiburg i. B. (27. II. 1905). Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 15. S. 615.

— E., Diastase im Säuglingsharn. Biochem. Zeitschr. **49**. 1913. S. 165 bis 167.

— P., Berliner klin. Wochenschr. 1899. S. 617. Deutsche med. Wochenschr. 1901. Nr. 16 und 17.

Mayerhofer, E., Über den klinischen Wert der neuen Goldschmiedtschen Glucuronsäurereaktion für die Beschreibung des Harnes der Säuglinge. Zeitschr. f. Kinderheilk. **1**. Heft 3. 1910. S. 226.

— Die klinische Bedeutung der G. Goldschmiedtschen Glucuronsäurereaktion für den Säuglingsharn. Zeitschr. f. physiol. Chem. **70**. 4 u. **5**. 1911. S. 391.

— Zur Charakteristik und Differentialdiagnose des Liquor cerebrospinalis. Wiener klin. Wochenschr. 1910. Nr. 18.

— Chemische Teilerscheinungen im Harne gesunder und kranker Säuglinge. Zeitschr. f. Kinderheilk. **1**. 1911. S. 487.

— und G. Kaminer, siehe unter Kaminer.

— und E. Přibram, Ernährungsversuche bei Neugeborenen mit konservierter Frauenmilch. Wiener klin. Wochenschr. 1909. Nr. 26.

— — Das Verhalten der Darmwand als osmotische Membran bei akuter und chronischer Enteritis. Ebenda. 22. 1909. Nr. 25.

— — Kolloidchemische Betrachtungen über die Enteritis der Säuglinge. 26. Versamml. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. Salzburg 1909. S. 102.

— — Zur Frage d. Durchlässigkeit d. Darmwand f. Eiweißkörper, Toxine und Fermente. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **7**. 1909. S. 247.

— — Über die Beeinflussung der Diffusionsvorgänge an frischen tierischen Darmmembranen. Biochem. Zeitschr. **24**. 1910. S. 453.

Méry und Terrien, Die arthritische Diathese im Kindesalter (Glykosurie). Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **2**. 1908. S. 165.

Meyer, H. H., und Gottlieb, Die experimentelle Pharmakologie als Grundlage der Arzneibehandlung. 2. Aufl. 1911. S. 194 (Tannalbin).

Meyer, L. F., Zur Kenntnis der Acetonurie bei den Infektionen der Kinder. Jahrb. f. Kinderheilk. **61**. 1905. S. 453.

— Zur Kenntnis der Phenolausscheidung beim Säugling. Monatsschr. f. Kinderheilk. **4**. 1905. Nr. 7. S. 344.

— Zur Kenntnis des idiopathischen Ödems des Säuglings. Deutsche med. Wochenschrift **37**. 1905. S. 1464.

— und S. Cohn, Klinische Beobachtungen und Stoffwechselversuche über die Wirkung verschiedener Salze beim Säugling. Zeitschr. f. Kinderheilk. **2**. 1911. S. 360.

— und H. Rietschel, Über den Eiweißstoffwechsel bei schweren Ernährungsstörungen der Säuglinge. Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1906. S. 241.

Michel, Recherches sur la nutrition normale du nouveau né. Paris 1896; zit. nach Keller.

Moll, Leopold, Die klinische Bedeutung der Phosphorausscheidung im Harn beim Brustkind. Jahrb. f. Kinderheilk. **69** (d. n. F. **19**). 1909.

Momidlowski, St., Über das Verhalten des Indicans bei Kindern. Ebenda. **36**. 1893. S. 192.

Moro, Untersuchungen über Kuhmilchpräcipitin im Säuglingsblute. Münchner med. Wochenschr. 1906. S. 214 und 2383.

Neubauer-Huppert, Analyse des Harns. 1913.

Neuberg, C., Der Harn sowie die übrigen Ausscheidungen und Körperflüssigkeiten von Mensch und Tier. Berlin 1911.

Niemann, Über den Purinstoffwechsel des Kindes. Jahrb. f. Kinderheilk. **71**. 1910. S. 286.

Niemann, Der Gesamtstoffwechsel eines künstlich genährten Säuglings mit Einschluß des respiratorischen Stoffwechsels. Ebenda. **74**. 1911. S. 680 (S. 22, 237 u. 650).
Nothmann, H., Beitrag zur Zuckerausscheidung im Säuglingsalter. Zeitschr. f. Kinderheilk. **2**. 1911. S. 503.
Oeri, F., Ein Beitrag zur Kenntnis des Phosphorstoffwechsels. Zeitschr. f. klin. Med. **67**. 1909. S. 288 und 307.
v. Oordt, Über das Verhältnis von Stickstoff und Kohlenstoff im Säuglingsharn. Zeitschr. f. Biol. **43**. 1902. Heft 1.
Orgler, Über Harnsäure im Säuglingsalter. Jahrb. f. Kinderheilk. **67**. 1908. S. 383.
Ostrowski, St., Die Engel-Turnausche Reaktion bei Brustkindern. Ebenda. **77**. 1913. S. 575.
Parrot et Robin, Revue mensuelle. (Masses jaunes.) Nr. 5. 1879.
Passini, Über anaerobisch wachsende Darmbakterien (Indican bei Neugeborenen). Jahrb. f. Kinderheilk. **73**. 1911. S. 284.
Pechstein, H., Über die Ausscheidung der Magenfermente im Säuglingsharn (zugleich ein Beitrag zur Frage nach der Durchlässigkeit des Darmepithels beim gesunden und kranken Säugling). Zeitschr. f. Kinderheilk. **1**. 1811. S. 357.
Pfaundler-Schloßmann, Handbuch der Kinderheilkunde. 2. Aufl. 1910.
Philippson, Pepsindiffusibilität. Hofmeisters Beitr. **1**. 1898. S. 82.
Philips, Firmin, Über Fermenttherapie beim Säugling. Monatsschr. f. Kinderheilk. **5**. 1907. S. 413.
Pinkussohn, Alkaptonurie. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **8**. 1912. S. 454.
Policard, A., Recherches histophysiologiques sur les phénomènes de la mise en train de la sécrétion urinaire à la naissance. Lyon méd. **118**. 1912. S. 993 bis 995. Ref. Zeitschr. f. Kinderheilk. **3**. S. 459.
Pollak, O., Beiträge zur Kenntnis des Harns der Säuglinge. Jahrb. f. Kinderheilk. **2**. 1869. S. 27.
Rach und v. Reuß, Über den Ikterus und die Urobilinurie bei Scharlach. Ebenda. **72**. 1910. S. 428.
— — Über die Urobilinurie bei Masern. Zeitschr. f. Kinderheilk. **2**. 1911. S. 463.
— — Zur Ätiologie der Cystitis bei Knaben im Säuglingsalter. Jahrb. f. Kinderheilk. **74**. 1911. S. 684.
Raczyński, Jan, Dyspepsia intestinalis acida lactatorum. Wiener klin. Wochenschrift. Nr. 12. 1903.
Rayer, Traité des malad. des reins. **1**. Paris 1839. S. 61.
Reuß, A. v., Zuckerausscheidung im Säuglingsalter. Wiener med. Wochenschr. 1908. Nr. 15.
— Über alimentäre Saccharosurie bei darmkranken Säuglingen. Wiener klin. Wochenschr. **23**. Nr. 4. 1910.
— Indicanurie bei Neugeborenen. Zeitschr. f. Kinderheilk. **3**. 1912. S. 12.
— Zur Frage der Albuminurie der Neugeborenen. Deutsche med. Wochenschr. **38**. 1912. S. 2147, und Verhandl. der Gesellsch. f. Kinderheilk. **29**. Münster 1912. S. 145.
— Über das Vorkommen von Glykokoll im Harn des Kindes. Wiener klin. Wochenschrift. Nr. 5. 1909.
— Über das Vorkommen von Glykokoll im Harn des Neugeborenen. Zeitschr. f. Kinderheilk. **3** 1912. S. 286.
— Die Krankheiten des Neugeborenen. Enzyklopädie d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1914. Kapitel: Die Stoffwechselvorgänge während der Neugeborenen-Periode. Daselbst übersichtliche Darstellung der neuesten Literatur.
Rietschel, H., Zur Kenntnis des Kreatininstoffwechsels beim Säugling. Jahrb. f. Kinderheilk. **61** (d. n. F. **11**). 1905. S. 614.
— Inanition und Zucker. Freie Vereinigung f. wissenschaftl. Pädiatrie; zit. Monatsschrift f. Kinderheilk. **7**. 1909. S. 100.
— Inanition und Zuckerausscheidung im Säuglingsalter. Zeitschr. f. Kinderheilk. **7**. 1913. S. 282.

Rovighi, A., Die Ätherschwefelsäure im Harn und die Darmdesinfektion. Zeitschr. f. physiol. Chem. **16**. 1892. S. 20.

Römer, Untersuchungen über die intrauterine und extrauterine Antitoxinübertragung von der Mutter auf ihre Deszendenten. Berliner klin. Wochenschr. Nr. 46. 1901. S. 38.

Röver, Studien über die elektrische Endosmose von Gerbsäurelösungen durch tierische Häute. Wied. Ann. **57**. 1896. S. 397.

Rubner, M., Calorimetrische Untersuchungen. Zeitschr. f. Biol. **21**. 1885. S. 250.

Runge, Die Krankheiten der ersten Lebenstage. Stuttgart 1906.

Salge, Einige Bemerkungen zur Methodik der Erforschung des Salzstoffwechsels des Säuglings. Zeitschr. f. Kinderheilk. **2**. 1911. S. 437.

Schiff, Neuere Beiträge zur Hämatologie der Neugeborenen mit besonderer Rücksicht auf die Abnabelungszeit. Jahrb. f. Kinderheilk. **34**. 1892. S. 159.

— Beiträge zur quantitativen chemischen Zusammensetzung des im Laufe der ersten Lebenstage entleerten Harnes. Ebenda. **35**. 1893. S. 21.

Schild, W., Das Auftreten von Bakterien im Darminhalte Neugeborener vor der ersten Nahrungsaufnahme. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **19**. 1895. S. 113.

Schirmer, H., Zur Behandlung der Magendarmstörungen bei künstlich ernährten Säuglingen. Wiener med. Wochenschr. **61**. 1911. S. 2537.

Schittenhelm und Wiener, Über das Vorkommen und die Bedeutung von Allantoin im menschlichen Urin. Zeitschr. f. physiol. Chem. **63**. 1909. S. 283.

Schloß, E., Die Wirkung der Salze auf den Säuglingsorganismus auf Grund früherer und neuerlicher Untersuchungen. Zeitschr. f. Kinderheilk. **3**. 1912. S. 441.

— Jahrb. f. Kinderheilk. **21**. Heft 3. 1900.

— und J. L. Crawford, Der N-, P- und Purinstoffwechsel beim Neugeborenen. Amer. Journ. of dis. of children. **1**. 1911. S. 203. Ref. nach Ibrahim im Jahrb. f. Kinderheilk. **75**. S. 379.

Schlutz, F. W., Die Fraktion der Aminosäuren im Säuglingsharn. Ebenda. **72**. Ergänzungsheft 1910. S. 94.

— Das Verhalten des Camphers im Organismus des Säuglings. Zeitschr. f. Kinderheilk. **1**. 1911. S. 197, und Verhandl. d. 27. Versamml. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1910.

Schumacher, Über Membrandiffusion. Pogg. Ann. **110**. 1860. S. 337.

Schmiedeberg, O., und Hans Horst Meyer, Über Stoffwechselprodukte nach Campherfütterung. Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**. 1879. S. 422.

Schrack, Über Acetonurie und Diaceturie bei Kindern. Jahrb. f. Kinderheilk. **29**. 1889. S. 411.

Sedgwick, Creatinin and Creatin Metabolism in Children. Journ. of Amer. Med. Assoc. **55**. 1910. S. 1178 bis 1180.

Sedzink, K., Über die Engel-Turnausche Reaktion im Harne von Säuglingen (polnisch). Przegl. pedj. **5**. 1913. S. 74.

Senator, Phenol im Harne Neugeborener. Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**. S. 1.

Simon, S., Zur Stickstoffverteilung im Urin des Neugeborenen. Zeitschr. f. Kinderheilk. **2**. 1911. S. 1.

Sjöqvist, zit. nach Flensburg.

Soldin, M., Zur Kenntnis der Darmfäulnis im Säuglingsalter bei verschiedenartiger Ernährung. Jahrb. f. Kinderheilk. **65** (d. n. F. **15**). 1907. S. 292.

Sommerfeld und Roeder, Die kryoskopische Prüfung des Säuglingsharnes unter dem Einflusse wechselnder Nahrung. Arch. f. Kinderheilk. **36**. 1903. S. 272.

Spiro, Über physikalische und physiologische Selektion. Straßburg 1897.

— Hofmeisters Beitr. 1903. S. 315 und 1904. S. 68.

Starkenstein, Biochem. Zeitschr. **30**. 1911. S. 56.

Steffen, Beitrag zur Indicanausscheidung bei Kindern. Jahrb. f. Kinderheilk. **34**. S. 18.

Steinitz, Über kohlehydratspaltende Fermente im Urin des Säuglings; zit. nach Jahrb. f. Kinderheilk. **17**. 1908. S. 612.

Steinitz, Über den alimentären Einfluß des Fettes auf die renale Ammoniakausscheidung. Zentralbl. f. inn. Med. Nr. 3. 1904.
— Zur Kenntnis der chronischen Ernährungsstörungen der Säuglinge. Jahrb. f. Kinderheilk. **57.** 1902. S. 689.
Stern, F., Zur Ausscheidung der Ätherschwefelsäure und Glucuronsäure nach Eingabe aromatischer Substanzen. Zeitschr. f. physiol. Chem. **29.** S. 526.
Sternberg, Über die Erzeugung von Antikörpern durch rectale Einverleibung der Antigene und über die Resorption rectal eingebrachter Antikörper. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 20.
Ssumzoff, Der harnsaure Infarkt der Neugeborenen. Diss. Petersburg 1904 (russisch); zit. nach Gundobin.
Thiemich, Über die eitrigen Erkrankungen der Nieren und Harnwege im Säuglingsalter.
Thierfelder, H., Über die Bildung von Glucuronsäure beim Hungertier. Zeitschr. f. physiol. Chem. **10.** 1886. S. 163.
Tobler, Über die Schwefelauscheidung im Harne bei Säuglingen. Verhandl. d. Ges. f. Kinderheilk. **26.** 1909. S. 94.
Towles, Caroline, Untersuchungen über den Einfluß des Phosphorlebertrans auf den Stoffwechsel eines rachitischen Säuglings. Zeitschr. f. Kinderheilk. **1.** 1911. S. 346. (Siehe dagegen Schabad, Zeitschr. f. Kinderheilk. **2.** 1911. S. 117.)
Treadwell, F. P., Kurzes Lehrbuch der analytischen Chemie. **1.** 1904. S. 318.
Turner, Malys Jahresbericht (Referat). **22.** 1893. S. 186.
v. Udránszky, L., Über Furfurolreaktionen. Zeitschr. f. physiol Chem. **12.** 1888. S. 381.
Uffenheimer, Experimentelle Studien über die Durchgängigkeit der Wandungen des Magendarmkanals neugeborener Tiere für Bakterien und genuine Eiweißstoffe. Berlin 1906.
Umikoff, Die Diazoreaktion im Harn der Säuglinge. Jahrb. f. Kinderheilk. **44.** 1897. S. 335, und **46.** 1898. S. 20.
Unger, L., Beiträge zur Pathologie und Klinik der Neugeborenen. Zeitschr. f. Kinderheilk. **5.** 1912. S. 312.
van de Velde, Über die Diffusion von Enzymen durch Cellulosemembranen. Biochem. Zeitschr. **1.** 1906. S. 408.
Vierordt, Tabellen.
Vogt, H., Zur Kenntnis der Stickstoffverteilung im Säuglingsharn. Monatsschr. f. Kinderheilk. **8.** 1909. S. 57.
Wang, E., Über Indicanurie. Christiania 1900.
Widerhofer, Kapitel Magendarmkrankheiten. Gerhardts Handb. **4.** 2. S. 491.
Wiechowski, W., Das Schicksal intermediärer Harnsäure beim Menschen und der Allantoingehalt des menschlichen Harns, nebst Bemerkungen über Nachweis und Zersetzlichkeit des Allantoins. Biochem. Zeitschr. **25.** 6. Heft. 1910. S. 458.
— Der gesamte Stickstoff. In der 11. Auflage von Neubauer-Hupperts Lehrbuch. Wiesbaden 1901. S. 497.
— Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **60.** S. 185.
Zott, Über die relative Permeabilität verschiedener Diaphragmen und deren Verwendbarkeit als dialytische Scheidewände. Wied. Ann. d. Physik. **27.** 1886. S. 229.
Zuckerkandl in Nothnagels Spez. Path. u. Therap. 2. Aufl. **19.** Wien 1899. S. 224.

I. Einleitung.

Die Untersuchung des Harns, bei Erwachsenen schon seit altersher geübt, wurde bei Säuglingen lange Zeit vernachlässigt; die Schwierigkeit der Beschaffung des Harns brachte es mit sich, daß man vor nicht allzu langer Zeit noch nicht einmal die Frage entschieden hatte, ob der Harn

von Brustkindern normalerweise klar oder trüb gelassen wird; auch bezüglich der Harnmenge war man früher auf die Abschätzung aus den benäßten Windeln angewiesen. Erst zweckentsprechend konstruierte Harnfänger (zuerst von Raudnitz angegeben) ermöglichten die Entscheidung in diesen und anderen Fragen. Czerny-Keller schrieben daher noch 1906 mit Recht: „Eine vollständige Analyse des Säuglingsharns, wie sie in der Physiologie und physiologischen Chemie für Erwachsene bereits ausgearbeitet ist, gibt es nicht für gesunde Brustkinder." Mittlerweile mehrten sich jedoch die einschlägigen Arbeiten, besonders in der allerletzten Zeit, so daß eine Übersicht darüber gerechtfertigt erscheint, besonders deshalb, weil als Ergebnis aus den meisten Untersuchungen die Erkenntnis hervorgeht, daß der Harn des Säuglings sich in wesentlichen Stücken von dem des Erwachsenen unterscheidet.

II. Chemische Bestandteile des Säuglingsharns.

Der klare Harn des Säuglings enthält anorganische und organische Körper in Lösung resp. in Pseudolösung.

A. Anorganische Bestandteile.

Die anorganischen Bestandteile des Säuglingsharns sind im wesentlichen: Wasser, Chlornatrium, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Kaliverbindungen, Ammoniak, Calciumsalze und Magnesiumsalze; ein kleiner Rest kommt noch auf andere anorganische Stoffe wie Eisen.

1. Wasser.

Wie im Harn des erwachsenen Menschen ist auch im Harn des Säuglings der Hauptbestandteil Wasser.

Das Wasser spielt überhaupt im Stoffwechsel des Säuglings eine noch größere Rolle als beim Erwachsenen. Der Säugling hat nämlich in seiner Zusammensetzung des Körpers einen größeren Anteil Wasser als der Erwachsene (66 bis 69 Proz. gegen 58 Proz. beim Erwachsenen und zeichnet sich dadurch aus, daß er nur flüssige Nahrung aufnimmt. Hand in Hand mit dieser Eigenheit geht die enorme Wasserdurchschwemmung und Wasserausscheidung des Säuglings (Rubner-Heubner). Nach Camerer nimmt 1 kg Erwachsener 35 Wasser zu sich; auf 1 kg Körper kommt ausgeschiedenes Wasser 40. 1 kg Säugling in der 10. Lebenswoche braucht 140 Wasser; auf 1 kg Körper kommt ausgeschiedenes Wasser 148.

Gewiß spielt beim Säugling auch die Wasserabgabe durch die Lunge und durch das Hautorgan eine große Rolle; doch wird die Wasserbilanz in erster Linie und in ausschlaggebender Weise durch die Urinsekretion beherrscht, wie dies Niemann beim Studium des Gesamtstoffwechsels (einschließlich des respiratorischen Stoffwechsels) eines normalen künstlich genährten Säuglings gefunden hat.

Die 24stündige Harnmenge beträgt beim gesunden Brustkinde, abgesehen vom Neugeborenen, je 68 ccm Harn auf je 100 g Nahrung (Camerer).

Die Angaben der älteren Autoren sind oft gar nicht zu verwerten, weil wir nichts über die Ernährungsweise verzeichnet finden. Am meisten Vertrauen verdient noch die Angabe von O. Pollak aus dem Jahre 1869, der den Harn von mehr als 20 vollkommen gesunden natürlich ernährten Säuglingen des Wiener Findelhauses im Alter von 8 Tagen bis 2½ Monaten untersuchte. Eine quantitative Harnanalyse (Ultzmann) eines 5wöchigen Säuglings ergab einen relativ großen Wassergehalt und eine starke Verminderung der festen Stoffe; nach Ultzmanns Analysen schließt dieser frühe Beobachter (Pollak) auf eine weitgehende Retention der Nährstoffe der Frauenmilch; zu einem ähnlichen Resultate gelangte später (1877) Cruse, der an den gesunden, natürlich ernährten Säuglingen der Petersburger Findelanstalt fand, daß im Vergleich zur Harnausscheidung Erwachsener die auf 1 kg Körpergewicht berechnete Menge des 24stündigen Harns bei Säuglingen etwa $3^1/_2$ bis 4mal größer ist, während die in gleicher Weise berechnete 24stündige Menge der wesentlichen Harnbestandteile etwa $1^1/_2$ bis $3^1/_2$mal kleiner ist.

Die Harnmenge nimmt naturgemäß mit dem Alter des Kindes (steigender Muttermilchbedarf) zu; bereits im 6. Lebensmonate beträgt die 24stündige Harnmenge doppelt soviel wie im ersten. Nach den Zusammenstellungen Gundobins wurden folgende Harnmengen bei verschieden alten Kindern gefunden:

Tabelle I.

Alter der Kinder	Durchschnittl. 24stündige Harnmenge	Durchschnittl. Harnmenge pro Kilo Körper	Durchschnittl. spezifisches Gewicht
12 bis 30 Tage	304	67,3	1003,0
30 Tage bis 3 Monate	421	78,6	1004,6
3 bis 6 Monate	589	87,8	1004,5
6 Monate bis ein Jahr	604	72,9	1005,3
3 bis 4 Jahre	914	64,6	1014,5
11 bis 12 Jahre	1610	53,4	1016,6

Nach dieser Tabelle sehen wir, daß beim Säugling zwischen dem 3. bis 6. Lebensmonate am meisten Harnmenge pro Kilo Körper ausgeschieden wird; nach Ablauf des 1. Jahres geht die Vermehrung der Harnmenge langsamer vor sich; im 3. bis 4. Jahre ist die Harnmenge 3mal so groß, im 12. über 5mal so groß wie im 1. Lebensmonate. Die 24stündige Harnmenge schwankt an verschiedenen Tagen bei einem und demselben Kinde in gewissen Grenzen. Die vom Säuglinge in der Zeit vom ersten Lebensmonate bis zur zweiten Hälfte des ersten Jahres pro Gewichtseinheit abgeschiedene Harnmenge nimmt ständig zu und erreicht ihre maximale Größe mit 87,8 ccm pro Kilo Körpergewicht in der Zeit zwischen dem 3. und 6. Lebensmonat; dann sinkt sie konstant und beträgt von Jahr zu Jahr fallend im 12. Jahre bloß 53,4 ccm pro Kilo Körpergewicht. Diese Vergleiche gelten natürlich nur für das gesunde Brustkind; bei Erkrankungen wird die Harnsekretion wesentlich anders, wie dies schon ältere Pädiater lehrten. Widerhofer bezeichnet die Verminderung der Harnsekretion als unmittelbare Folge der Diarrhöe; die verminderte

Harnsekretion hält gleichen Schritt mit der wässerigen Stuhlausscheidung. Je profuser diese sind, um so mehr vermindert sich das Harnwasser. Der Harn ist im allgemeinen saturierter gefärbt und läßt nach dem Erkalten das bekannte ziegelmehlähnliche Sediment ausfallen. Noch ausführlicher beschreibt A. Epstein die auffallende Veränderung, die ein Harn erleidet, wenn ein bisher gesundes Brustkind von einer akuten Ernährungsstörung befallen wird. Während der Harn gesunder Brustkinder durch negative Merkmale gekennzeichnet ist, wird der Harn bei akuten Verdauungsstörungen und schon bei leichteren Dyspepsien in der Regel mehr oder weniger intensiv gefärbt, schwachgelb bis dunkelbraun; er ist nicht mehr klar, sondern wird oft schon trübe und opalescierend gelassen, das spezifische Gewicht steigt auf höhere Werte (1,005 bis 1,010); der Harn sedimentiert gewöhnlich stärker und wird harnsäurereicher, so daß die benäßten Windeln gelb gefleckt erscheinen; manchmal erscheint das Präputium sogar wie bestäubt (Urate!). Die bisher negative Indicanreaktion wird besonders bei Obstipation positiv; der stehenbleibende Harn gewinnt rasch eine alkalische Reaktion.

Bei dieser Gelegenheit möge der Befund Charrins erwähnt werden, der den Harn kranker Brustkinder stärker toxisch fand als den gesunder Brustkinder, ein Phänomen, das durch den höheren osmotischen Druck des stärker konzentrierten Harnes kranker Brustkinder erklärt werden kann. (Siehe denselben Befund beim Neugeborenenharn, S. 570).

Im Vergleiche zum späteren Kindesalter fällt am meisten das niedere spezifische Gewicht auf, das zwischen 1003,0 bis 1005,3 schwankt. Noch niedrigere spezifische Gewichte geben andere Autoren an, so z. B. A. Epstein, der nach seinen Erfahrungen an dem reichen Material an Brustkindern an der Prager Klinik die Durchschnittszahl 1001 bis 1003 findet; Moll zitiert einen von A. Epstein als tadelloses Brustkind demonstrierten Säugling, dessen Harn das spezifische Gewicht von nur 1001 aufwies. Nach der mitgeteilten Tabelle Gundobins S. 564 bemerken wir, wie das spezifische Gewicht mit dem Alter des Kindes noch in der Säuglingszeit langsam von 1003,0 bis auf 1005,3 ansteigt, welcher Anstieg sich noch weiter bis zum 12. Lebensjahre verfolgen läßt. Auch bei Nahrungswechsel nimmt das spezifische Gewicht des Harnes zu.

Nach dem spezifischen Gewicht ist eine summarische Schätzung aller festen Harnbestandteile bis zu der geringen Fehlergrenze von nur 3 Proz. möglich. Die beiden letzten Zahlen des spezifischen Gewichtes (in vierstelliger ganzer Zahl ausgedrückt) multipliziert mit dem Haeserschen Koeffizienten (2,237) gibt in Grammen die in 1000 ccm enthaltenen festen Bestandteile. — Wir besitzen in der Änderung des spezifischen Gewichtes des Harns ein approximatives Maß für die Intensität des Stoffwechsels; ein exakteres Maß schlug Turner in der Messung des elektrischen Leitungswiderstandes des Harns, gemessen mittels der Kohlrauschschen Methode, vor; je höher der Leitungswiderstand des Harns ist, eine desto geringere Menge an ionisiertem Material enthält er, desto gesünder sei das betreffende Individuum. Derlei Untersuchungen wären besonders interessant für das Säuglingsalter, für das die größtmögliche Retention — be-

sonders wenn es sich um Brusternährung handelt — physiologisch ist. Die Betrachtung der übrigen physikalischen Eigenschaften hat bisher noch keine praktischen Ergebnisse gezeigt. Meist sind es wohl Eigenschaften, die wie das spezifische Gewicht ebenfalls von dem Wassergehalt des Harns abhängig sind; nur sind diese Eigenschaften nicht leicht im klinischen Laboratorium festzustellen; hierzu gehört hauptsächlich der von der Konzentration abhängige Brechungsindex; nicht so eng ist die Verbindung zwischen der molekularen Konzentration und der Viscosität geknüpft; die Viscosität des Harns ist höher als die des destillierten Wassers. Der Harn von Kindern ist jedoch weniger viscos als der Erwachsener. Ebenso ist die Oberflächenspannung des normalen und pathologischen Harns nur wenig abhängig von der gesamten Konzentration, sondern mehr bedingt durch die Gegenwart einzelner Stoffe (Gallensalze). Die spezifische Wärme, geringer als die des Wassers, nimmt bei Zunahme der Konzentration ab. Zu den physikochemischen Methoden gehört auch die kryoskopische Prüfung des Harns. Sommerfeld und Roeder untersuchten die molekulare Konzentration des Säuglingsharns unter dem Einflusse wechselnder Nahrung. Die Gefrierpunktserniedrigung wurde im Säuglingsharn geringer als beim Erwachsenen gefunden. Angesichts der pro Kilo Körpergewicht eingeführten Flüssigkeitsmengen ist die Gefrierpunktserniedrigung beim Säuglingsharn dennoch eine sehr große. Es scheint die funktionelle Leistung der Säuglingsniere, verglichen mit der des Erwachsenen, eine andere zu sein; die außerordentlich große Wassersekretion scheint den größten Teil der Nierenarbeit des Säuglings auszumachen.

Die Gefrierpunktserniedrigung zeigte bei verschiedenen Säuglingen verschiedene Werte. Am geringsten war sie bei Brustkindern (— 0,19) gegen — 0,3490 bei verdünnter Kuhmilch; bei Vollmilchernährung betrug die Gefrierpunktserniedrigung sogar — 0,746. Am geringsten waren die Schwankungen der Zahlenwerte bei den einzelnen Fällen wieder bei den Brustkindern, dann kamen die Zwiemilchkinder; die größten Unregelmäßigkeiten wiesen die durchaus künstlich genährten Kinder auf, was mit der Nahrung in Beziehung zu bringen ist. Aus vielen diesbezüglichen Stoffwechseluntersuchungen erhellt, daß eine Beeinflussung von Wasserausscheidung und Wasserretention durch verschiedene Nahrungsstoffe möglich ist, wenn auch diese Verhältnisse noch nicht ganz geklärt sind. Freund fand eine Kochsalzretention begleitet von einer Verminderung der Wasserausscheidung und Gewichtszunahme (1898). Auch Schloß berichtet (1900) von einem Parallelismus zwischen Kochsalzretention und Wasserumsatz bei Säuglingen. L. F. Meyer konstatierte erhöhte Salzretention bei funktioneller Schädigung der Epithelien der Harnkanälchen, welche Salzretention L. F. Meyer in kausale Beziehung zum Entstehen des Ödems bringt. Steinitz beobachtete bei Fettzulage oft einen Rückgang der Urinmenge, welche Beobachtung von Freund bestätigt wurde. Der Rückgang des Harnwassers bei Fettzulage ist sehr deutlich, wie es die nebenstehende Tabelle zeigt.

Tabelle II.

Autor	Harnwasser in % der gesamten Wasserausfuhr	
	Vorperiode	Fettperiode
Steinitz	46,0	41,6
Freund	36,0	31,6
Freund	37,3	31,49
Freund	35,6	16,6

Als Ursache dieser verminderten Harnwasserausscheidung kommt vielleicht eine verminderte Ausscheidung von Harnstoff infolge vermehrten Stickstoffverlustes durch den Kot in Betracht oder eine Salzretention. Später (1912) fand Klotz eine ähnliche Beeinflussung der Harnsekretion durch die Mehle. Bei einer Milchmehlnahrung wird weniger Harnwasser entleert als bei einer Milchwassermischung allein; auch bei der Kombination Milch, Mehl und Malz ist die Harnmenge klein. Dieser Befund stimmt auch mit den alltäglichen klinischen Beobachtungen überein. Kennt doch jeder Pädiater Säuglinge, die bei Milchverdünnungen lange Zeit im Gewichte stillstehen und dann plötzlich auf eine Zulage von Mehl oder von Malz und Mehl zunehmen!

Meyer-Cohn wiesen in Stoffwechselversuchen über die Wirkung verschiedener Salze beim Säugling nach, daß große Gaben von Kochsalz und von den übrigen Natriumsalzen die Salze der Kohlensäure, Phosphorsäure und Bromwasserstoffsäure (nicht das Jodid) zur übrigen Nahrung zugelegt, beträchtliche Gewichtszunahme hervorrufen. Die ausschlaggebende Rolle spielt das Natrium-Ion. Von den Kaliumsalzen wirken $KHCO_3$ und K_2HPO_4 stark wasserentziehend, nicht so deutlich KCl. Von den Calciumsalzen scheint das Chlorid stark wasserentziehend zu wirken, weniger das Acetat; das Lactat machte nie Abnahme, in einem Falle sogar eine geringe Zunahme. Auch Schloß findet aus Stoffwechseluntersuchungen den Einfluß der Salze auf das Körpergewicht als Folge ihrer Einwirkung auf den Wasserumsatz. Gewichtssteigerung geht parallel mit Wasserretention, Gewichtsabnahme mit Wasserausschwemmung. Da aber die Salze fast nur die Wassersekretion durch die Nieren beeinflussen, geringe Veränderungen in der Harnwasserausscheidung jedoch durch die Perspiratio insensibilis verdeckt werden können, so ist eine mangelnde Gewichtsänderung an und für sich noch nicht beweisend für eine mangelnde Beeinflussung des Wasserumsatzes. Im allgemeinen ist das Verhalten der Perspiration derartig, daß sie den Regulationsmechanismus des Organismus unterstützt, also bei vermehrter Wasserretention eine mäßige Verminderung, bei erhöhter Nierensekretion eine starke Verminderung zeigt. Die Änderungen des Wasserstoffwechsels gehen meist Hand in Hand mit Veränderungen im Mineralstoffwechsel, und zwar ist es das Schicksal des betreffenden Salzes, das im wesentlichen die Wirkung auf den Wasserumsatz bedingt. Ein Verbleiben des Molenüberschusses im Körper bedingt meist auch Wasserretention, die mit der Salzausscheidung wieder zurückgeht; eine Demineralisation, also ein Molenverlust, führt meist zu Wasserverlusten. Kochsalz wird als solches einige Zeit retiniert.

vermehrt also den Mineralbestand des Organismus unter gleichzeitiger Wasserretention in erheblicher Weise im Gegensatze zu Kaliumchlorid, das rascher ausgeschieden wird, somit unter Wasserausschwemmung den Mineralbestand des Körpers eher vermindert. Allerdings erheben sich gegen diese Untersuchungen und Anschauungen Stimmen, die einwenden, daß die durch die Verfütterung großer Salzmengen an Säuglinge geschaffenen Bedingungen den physiologischen Verhältnissen nicht entsprechen (Salge). Anderseits fand Krasnogorski, daß die Ausscheidung der Salze durch die Nieren bei den Säuglingen mit gestörtem Wasserhaushalte ganz vollkommen ist.

Harn des Neugeborenen (Wassergehalt). Der Harn neugeborener Kinder nimmt allgemein eine Sonderstellung ein; so hat er z. B. ein viel höheres spezifisches Gewicht. Das spezifische Gewicht des Harns beträgt am 1. Lebenstage 1006 bis 1012; am 2. bis 4. Tage steigt das spezifische Gewicht auf 1008 bis 1013; dann sinkt es allmählich auf die für den normalen Säugling charakteristische Minimalgröße herab. Nur die unmittelbar während oder nach der Geburt entleerten Harnportionen haben gewöhnlich eine ziemlich niedrige Konzentration; die unter dem Einfluß des extrauterinen Lebens gelassenen Harnfraktionen sind intensiv gelb, zuweilen sogar bräunlichgelb gefärbt. Sollte der Harn getrübt sein, so kann man durch Erwärmen die Eigenfarbe des Harns zum Vorschein bringen. Das Harnwasser ist also beim Neugeborenen verringert, die gelösten Stoffe sind vermehrt. Nach der neueren Untersuchung von K. Gein (1904) scheiden neugeborene Säuglinge in den ersten 6 Lebenstagen im Mittel aus:

Tabelle III.

	Hein	Schiff	Reusing	Kotscharowski	Harnmenge auf 1 Kilo durchschnittl. nach Hein, Schiff, Reusing und Kotscharowski
1. Tag . . .	16,8 ccm	17,1	18,9	9,56	4,7
2. „ . . .	29,7 „	43,2	38,6	27,4	10,7
3. „ . . .	49,8 „	49,7	64,9	68,7	16,9
4. „ . . .	93,8 „	116,1	84,0	127,7	32,0
5. „ . . .	132,0 „	167,9	121,5	171,6	44,9
6. „ . . .	206,0 „	213,7	147,7	215,3	57,8

Aus dieser Tabelle, insbesondere aus den Zahlen, die die pro Kilo berechneten durchschnittlichen Tagesmengen angeben, sehen wir, daß die 24stündige Harnmenge des Kindes im Laufe der ersten 6 Lebenstage zunimmt. Vom 3. Lebenstage an nimmt die Harnmenge ganz besonders stark zu. Die geringe Harnmenge in den ersten 2 Lebenstagen kann durch die ungenügende Milchaufnahme des Säuglings erklärt werden. In den allerersten Tagen saugt das Kind soviel es kann, und erst vom 3. Tage an soviel es will. Auch die zunehmende Arbeitsfähigkeit der Nieren des Neugeborenen muß von Einfluß auf die Diurese sein. Die Menge des täglich entleerten Harnes bietet im einzelnen Falle große individuelle Schwankungen dar. Nach Kotscharowski entleerten 34 Proz. der Neugeborenen am 1. Lebenstage überhaupt keinen Harn; auch am

2. Lebenstage zeigen einzelne Säuglinge noch keine Harnentleerung; nach Schiff hatten sogar 4 Proz. der Fälle am 4. Lebenstage noch immer nicht uriniert. Auch die Zeit der Unterbindung der Nabelschnur, die Anzahl der Geburten der Mutter und das Geburtsgewicht des Kindes sind von Einfluß auf die Größe der Diurese. Stärker entwickelte Neugeborene geben nach Gein und Reusing eine größere Harnmenge als schwächer entwickelte; daher entleeren die Kinder Erstgebärender gewöhnlich geringere Harnmengen als die Kinder Mehrgebärender, wobei noch der Umstand eine Rolle spielt, daß die Milchsekretion mehrgebärender Frauen schneller eintritt und rasch reichlicher wird. Natürlich tritt dann eine Steigerung der Harnmengen gegen die Durchschnittsmengen ein, wenn das Neugeborene an eine reichlich fließende Ammenbrust gelegt wird, oder wenn es außer von der Mutter auch noch von anderen Frauen mitgestillt wird. Kotscharowski beobachtet an allen Kindern, die außer von der Mutter auch noch von anderen Frauen gestillt werden, schon am 1. Lebenstage Harnentleerung. Auch die Verabreichung von Tee oder Wasser in irgendeiner Form steigert selbstverständlich die Harnmenge oder bringt die Diurese in Gang. Die mangelhafte Diurese der ersten Lebenszeit kann für einen Teil der Fälle von infantiler Lithiasis bedeutungsvoll werden. Jakobi teilt nämlich mit, daß er bei 40 Sektionen von Kindern unter 1 Jahre 6mal Nierensteine gefunden hat. Auf Grund dieser möglichen Entstehung der Nierensteine in den ersten Lebenstagen empfiehlt Jakobi, den Neugeborenen reichlich Flüssigkeit und verdünnte Alkalien zu verabreichen; er glaubt auch die in späteren Monaten plötzlich eintretenden allerheftigsten und unerklärbaren Schreianfälle direkt auf Harnsteine oder Harngries beziehen zu dürfen. Ähnlich schreibt Zuckerkandl: „Die Annahme, daß dabei der Pflege der Neugeborenen in den ersten Lebenstagen entscheidender Einfluß zuzurechnen ist, hat alle Berechtigung. Häufiges Baden, die frühzeitige Zuführung flüssiger Nahrung (Tee, Milch), ehe die Milchsekretion der Mutter eine ausreichende ist, mag durch die Erhöhung des Blutdruckes auf die reichlichere Harnsekretion und so auf die mechanische Ausscheidung des Niereninfarktes nicht ohne Wirkung bleiben. Wird die Zirkulation weniger angeregt, so kann es sich ereignen, daß die Harnsäure in den Harnkanälchen oder im Nierenbecken einige Zeit stehen bleibt . . .“ Die 45 Fälle v. Bokays von Harnsteinen innerhalb des ersten Lebensjahres kann man sich auf Grund eines allzulange bestandenen Harnsäureinfarktes mangels genügender Flüssigkeitszufuhr ganz gut erklären.

Doch bemerken wir zuweilen beim Neugeborenen bei ganz guter Nierenfunktion ein Versagen der Blasenfunktion, so daß es zu Urinretention mit manchmal enormer Ausdehnung der Blase kommt, vielleicht infolge des Reizes der abgehenden Konkremente des Harnsäureinfarktes oder des konzentrierten Urins überhaupt (v. Bokay). Auch muß man daran denken, daß Harnretention zuweilen durch Tetanie bedingt sein könnte, da der Sphincter der Blase ebenso wie die Pylorusmuskulatur oder der Sphincter des Mastdarmes an den tetanischen Krämpfen der glatten Muskulatur beteiligt sein könnte (Ibrahim, 1911).

Gundobin berichtet über das Vorkommen toxischer Substanzen nach Versuchen von Kotscharowski und Gein. Diese beiden letzteren Autoren fanden, daß der Harn Neugeborener bedeutend giftiger sei als der Harn der älteren gesunden Brustkinder, und daß er stärker toxisch sei als der Harn des Erwachsenen. Besonders giftig sei der Harn am 2. bis 4. Lebenstage. Gundobin glaubt, daß diese hohe Toxizität des Harns durch Giftstoffe bedingt sei, die aus dem Gewebe stammen. Doch muß auch in dieser Frage die Molenkonzentration des Harnes berücksichtigt werden (vgl. S. 565); denn nach den neueren Arbeiten über die Toxicität des Harnes werden wir die Ursache der erhöhten Giftigkeit des Neugeborenen nicht in den Kalisalzen, in den Harnfarbstoffen oder in alkaloidartigen Körpern suchen, sondern vielmehr in der großen osmotischen Druckdifferenz zwischen dem Neugeborenenharn und dem Blute des Versuchstieres, welches Verhältnis in der höheren Konzentration des Neugeborenenharns seinen Grund hat. (Siehe die höhere Toxicität des Harnes kranker älterer Brustkinder, S. 565.)

Zur Klärung dieser Verhältnisse wären noch weitere Untersuchungen wünschenswert.

2. Anorganischer Phosphor.

Der Phosphorstoffwechsel ist eines der am häufigsten behandelten Kapitel in der Stoffwechsellehre des Säuglings. Schon O. Pollak erwähnte in der zitierten Arbeit im Jahre 1869, daß der Phosphorgehalt des Harnes gesunder natürlich ernährter Säuglinge ein minimaler ist. Später berichtet Cruse (1877), daß unter allen Stoffen im Harne gesunder, natürlich ernährter Säuglinge die Ausscheidung des Phosphors am meisten herabgesetzt ist. Nach Cruse kommt in den ersten Lebenstagen absoluter Phosphorsäuremangel oder nur spurweiser Phosphorsäuregehalt sehr häufig vor, nachdem früher schon Fourcroy und Huenefeld keinen Phosphor, Hecker bei einem 3wöchigen und Harley bei einem 6monatigen Kinde nur Spuren davon im Harne konstatiert hatten. Ebenso fand auch Michel später (1896) an jungen Brustkindern im Alter von 5 bis 15 Tagen, daß die bei weitem größte Menge der eingeführten Phosphorsäure zur Resorption gelangt, und daß nur ein kleiner Teil (6 bis 11 Proz.) im Kote ausgeschieden wird. Kurz danach bereicherte Keller in den Jahren 1899 bis 1901 die Literatur mit eingehenden Studien über die Phosphorausscheidung im Harne. Er untersuchte die Unterschiede im Phosphorstoffwechsel des Säuglings bei Ernährung mit Frauenmilch und Kuhmilch und fand bei diesem Vergleiche, daß vom künstlich genährten Kinde erheblich mehr Phosphorsäure im Harn ausgeschieden wird als vom natürlich ernährten, und zwar ergaben seine Untersuchungen, daß bei der Kuhmilchernährung der Mehrgehalt des Harnes an Phosphor ein viel höherer ist als er dem Mehrgehalte der Nahrung an Phosphor entspricht.

Parallel mit den niedrigen Phosphorwerten des Brustkinderharnes geht eine im Vergleiche zum Flaschenkinderharn bedeutend niedrigere Acidität (Lade). Gewiß spielen aber bei der Gesamtacidität des Harnes noch andere Faktoren eine bestimmende Rolle. Soldin z. B. fand beim

künstlich genährten Kinde viel höhere Werte an flüchtigen organischen Säuren als beim Brustkinde. Während das Brustkind im 24stündigen Harne bloß 9,7 mg an flüchtigen organischen Säuren ausscheidet, führt das künstlich genährte Kind davon 24,8 bis 104,4 mg aus.

Noch einen Schritt weiter in die Phosphorfrage brachten uns die Untersuchungen Molls, der mit glücklichem Blicke wieder das gesunde, natürlich ernährte Brustkind zum Gegenstande seiner Studien wählte. In Bestätigung der alten Befunde von O. Pollak und Cruse fand Moll ebenfalls, daß der Harn gesunder Brustkinder auch späterer Lebensmonate keinen oder nur sehr wenig anorganischen Phosphor im Harn enthält; bei Verdauungsstörungen tritt jedoch alsbald anorganischer Phosphor im Harn auf, so daß durch systematisch ausgeführte Titrationen mit Uranlösung ganz allgemein der Gesundheitszustand eines Brustkindes bemessen werden kann (1909).

Die praktische Bedeutung des Mollschen Befundes liegt meiner Meinung nach darin, daß die Phosphorzahl beim natürlich genährten Säugling mit der Raschheit einer Titration einen Harnbefund liefert, der „gewissermaßen ein Spiegelbild des Ernährungszustandes des Kindes ist". Als erste bestätigende Mitteilung über die Verläßlichkeit des Mollschen Kriteriums zur Beurteilung für die Gesundheit eines Brustkindes brachten Mayerhofer und Přibram noch im selben Jahre (1909) bei einer Reihe von Säuglingen den Befund, daß auch die mit konservierter Frauenmilch genährten gesunden oder genesenden Säuglinge eine sehr geringe Ausscheidung anorganischen Phosphors im Harne aufweisen. Später (1910) bestätigte auch W. Heubner den Mollschen Befund bei einem ganz jungen gesundem Brustkinde; Starkenstein (1911) fand ein ähnliches Verhältnis auch bei jungen Säugetieren. Langstein brachte 1911 und 1912 die Mitteilung, daß auch er nach zahlreichen Harnproben das Mollsche Kriterium für richtig befunden hat; gemeinsam mit Hoerder fand er den Wert der Phosphorzahl darin gelegen, daß für die Erkennung einer Störung die Höhe der Phosphorzahl eine objektive Messung ermöglicht; auch Langstein läßt sich bei der Therapie von der Phosphortitration des Harnes eines Brustkindes leiten, da Gewichtsabnahmen bei Phosphatarmut des Harnes einen Hungerzustand anzeigen. — Oeri hatte schon gefunden, daß die Wege der Ausscheidung von Kalk und Phosphor von der Relation der beiden Substanzen unter sich und zur Gesamtnahrung abhängig sind; bei einer Zugabe von kohlensaurem Kalk wird die Phosphorausscheidung durch den Darm auf Kosten der Harnausscheidung vergrößert, während auch — falls genügend Kalk zur Verfügung steht — durch Zugabe von anorganischer Phosphorsäure die Kalk- und Phosphatsäurewerte des Kotes steigen. Auf Grund dieser Befunde erklärt Großer das Mollsche Kriterium durch den geringen Überschuß des Nahrungsphosphors über den Bedarfsphosphor; dieser geringe Überschuß wird noch überdies durch die relativ großen Kalkmengen in den Darm abgelenkt, wobei dann im Harne keine Phosphate erscheinen. Nach den neueren Stoffwechselversuchen (O. Herbst, 1913) erscheint auch am Ende der Kindheit die Phosphorsäureretention beim reinen Wachstum im wesentlichen

bestimmt durch das Verhalten des Kalkes, beim Ansatz außerdem noch durch die Retention des Stickstoffs.

Auf der Suche nach ähnlichen, auch beim künstlich genährten Säugling praktisch verwertbaren Harnbefunde untersuchten Kaminer und Mayerhofer bei 50 unnatürlich ernährten Säuglingen den Harn titrimetrisch auf Phosphate. Hierbei wurden so viele in Betracht kommende Faktoren gefunden, so daß für rein klinische Zwecke die Phosphattitration im Harne der künstlich ernährten Säuglinge einen nur sehr beschränkten Wert erhält im Gegensatze zur Phosphattitration im Harne natürlich genährter Säuglinge. Die komplizierten Befunde von Kaminer und Mayerhofer sind im folgenden kurz zusammengestellt:

A. Die anorganischen Phosphate steigen im Harne des künstlich genährten Säuglings bei:
   1. Verdauungsstörungen aus enteralen Ursachen,
   2. parenteralen Störungen,
   3. bei Erhöhung der Konzentration der künstlichen Nahrung,
      a) beim Übergang von der Teediät zu irgendeiner künstlichen Nahrung,
      b) bei Verstärkung der Kuhmilchkonzentration,
      c) bei Zuckerzusatz,
      d) bei Mehlzusatz.
   4. Beim Übergang von Frauenmilch zu einer Kuhmilch- oder Kuhmilchzucker- oder Kuhmilchmehlmischung.

B. Die anorganischen Phosphate sinken im Harne des künstlich genährten Säuglings bei:
   1. Heilung einer Magendarmstörung,
   2. Heilung einer parenteralen Störung,
   3. Verminderung der Konzentration der künstlichen Nahrung,
   4. Eintritt des Hungerzustandes.

C. Man findet die angeführten Schwankungen der ausgeschiedenen anorganischen Phosphate bei der überwiegenden Anzahl von Fällen nicht allein in der 24stündigen Harnmenge, sondern auch in einzelnen größeren oder kleineren Teilportionen.

D. Bei künstlich ernährten, magendarmgesunden Säuglingen steigt in den ersten Tagen nach Kohlenhydratzufütterung die Menge der im Harn ausgeschiedenen Phosphate an, sinkt aber nach 1 bis 2 Wochen trotz gleichbleibender Nahrung wieder ab.
   1. Bei Mehlzufuhr ist im allgemeinen der Wert der ausgeschiedenen anorganischen Harnphosphate höher als bei Zuckerzufuhr; die geringste Erhöhung scheint Hafermehl zu verursachen.
   2. Die Stickstoff- und Chlorausscheidung im Harne bleibt hierbei unbeeinflußt.
   3. Nach Verfütterung von Benzoesäure steigt die Phosphatausfuhr im Harne künstlich genährter Säuglinge.

E. Gesunde Brustkinder zeigen weder bei mäßiger Kohlenhydratzufütterung noch bei Verabreichung von Benzoesäure eine Vermehrung ihrer im Harn ausgeschiedenen Phosphatmenge.

F. In Ergänzung zu den in der Literatur vorliegenden Befunden kommen Kaminer und Mayerhofer zu dem Schlusse, daß die Phosphattitration im Harne künstlich genährter Säuglinge nur dann klinisch verwertet werden kann, wenn alle angeführten Punkte berücksichtigt werden.

G. Nach ihrer Meinung befindet sich der Stoffwechsel des künstlich genährten Kindes fortwährend in einem labilen und nicht ganz normalen Zustande; es besteht regelmäßig eine geringe Phosphaturie. Wenn die Nahrung vermehrt, in ihrer Konzentration oder in ihrem Gehalte an Kohlenhydraten erhöht wird, so tritt eine Stoffwechselstörung in Form der Phosphaturie zutage. Der Organismus gewöhnt aber meistens bald an die neue Nahrung, worauf wieder ein Rückgang der Phosphaturie auf geringere Werte erfolgt. — In ähnlicher Weise entsteht eine Phosphaturie, wenn durch parenterale Ursachen die Assimilationskraft des Organismus herabgesetzt wird.

H. Die normale Brustnahrung wird von gesunden Brustkindern ohne jede Phosphaturie verdaut. Jede Phosphaturie bedeutet hier eine Verdauungsstörung (Moll).

Koeppe suchte gleichfalls durch Untersuchung von Einzelportionen des Harns verschiedener gesunder Flaschenkinder nach Gesetzmäßigkeiten. Schon an seinem kleinen Materiale fand auch er eine Abhängigkeit der Phosphatausscheidung von der Art der Nahrung und bei derselben Nahrung eine scheinbare Abhängigkeit von der Nahrungsmenge. Diese allgemeine Beobachtung erscheint durch unsere Massenbeobachtungen bestätigt und ist nach unserer Erfahrung noch vielfach in Einzelheiten erweitert worden. — Auch Mayerhofer und Kaminer machten die Beobachtung, daß unter den Kohlenhydraten das Hafermehl eine Ausnahmestellung insoweit einnimmt, als die Phosphatausscheidungen bei Hafermehlmilchmischung geringer erscheint. Der Beobachtung Koeppes, daß eine Zugabe von 1 g Kochsalz zur täglichen Nahrung eine erhebliche Steigerung der P_2O_5-Ausfuhr zur Folge hat, wollen wir unsere Beobachtung zur Seite stellen, daß eine ähnliche Steigerung der P_2O_5-Ausfuhr auch nach 3mal 0,1 Benzoesäure pro die eintrat. Wahrscheinlich treten ähnliche Phosphatausschwemmungen auch noch nach anderen Stoffen ein, weshalb wir die Frage der Ätiologie dieser Erscheinung einstweilen noch unbeantwortet lassen wollen.

Auch eine vermehrte Fettdarreichung erzielt eine erhebliche Vermehrung der Phosphorsäure im Harne bei gleichzeitiger Steigerung des Ammoniakgehaltes und bei Verminderung an fixen Alkalien im Harn (Freund, 1902 bis 1903). Die Ursache dieser erhöhten Phosphorsäureausscheidung erblickt Freund in der Mehrresorption von Phosphorsäure unter dem Einflusse einer reichen Fettdarreichung. Wenn nämlich größere Mengen von Kalkseifen im Darme entstehen, so scheint dafür die Bildung des schwer resorbierbaren Calciumphosphats unterdrückt zu werden. Die Phosphorsäure wird daher in höherem Maße resorbiert, vielleicht bereits als Ammoniakverbindung, jedenfalls aber als solche im Harn ausgeschieden.

Anorganischer Phosphor im Harn des Neugeborenen. Auch in der Phosphatausscheidung nimmt der Neugeborene eine Ausnahmestellung ein, indem er eine höhere Phosphatzahl als das gesunde ältere Brustkind aufweist, so daß Langstein und Niemann bei der hohen Phosphatzahl bei absolutem Fehlen jeglicher Ernährungsstörung auf einen abnormen Gewebszerfall schließen, ähnlich wie er auch aus dem Verhalten des N-Stoffwechsels erschlossen werden kann. In den allerersten Harnportionen ist der Phosphorgehalt ein niedriger; in einem Versuche W. Heubners betrug er nur 0,0018 Proz. (= 0,004 P_2O_5); der Phosphorgehalt des Harnes war also fast derselbe wie der des Fruchtwassers. Nach Langstein und Niemann steigt der Phosphorgehalt vom 2. Tage an; nach dem 7. bis 9. Tage sinken wieder die Phosphorwerte. Diese Beobachtung stimmt mit der Michels überein, der bei Kindern zwischen dem 5. und 11. Lebenstage ebenfalls höhere P-Werte fand (22 bis 29 mg). Auch O. M. Schloß und Crawford fanden die P-Ausscheidung während der ersten drei Lebenstage hoch; dann folgte ein starker Abfall. Dagegen gibt Kotscharowski an, daß die durchschnittliche Menge der in 24 Stunden ausgeschiedenen P-Säure beim Neugeborenen mit jedem Tage zunimmt.

3. Anorganischer Schwefel.

Ähnlich wie bei anorganischem Phosphor wurde auch bei anorganischem Schwefel konstatiert, daß seine Ausfuhr im Harne gesunder Brustkinder beschränkt ist. O. Pollak (1869) berichtet, daß er im Harn auf Zusatz einer Chlorbariumlösung (Konzentration 1:12) nur eine sehr geringe Trübung erhielt. Auch nach Cruse (1877) ist der Schwefelsäuregehalt des Harns bei gesunden Brustkindern jenseits des 10. Lebenstages minimal. Aus der neueren Literatur über die Schwefelausscheidung bei Säuglingen erwähnen wir die Arbeit von W. Freund, der die Schwefelausfuhr im Harn bestimmt hat. Seine 5 Brustkinder bieten folgende Zahlen:

Tabelle IV.

1.	Ein normales 2 Monate altes Ammenkind	0,1159 H_2SO_4 pro die im Harn.
2.	Ein normales $2^1/_2$ Monate altes Ammenkind	0,1369 H_2SO_4 „ „ „ „
3.	Ein 5 Monate altes ernährungsgestötes Brustkind bei Gewichtsstillstand	0,2013 H_2SO_4 „ „ „ „
4.	Ein $4^1/_4$ Monate alter Säugling bei der Brust in Rekonvaleszenz	0,2158 H_2SO_4 „ „ „ „
5.	Ein $4^1/_2$ Monate altes Brustkind mit sonst physiologischem Verhalten; erbricht jedoch nach den Mahlzeiten .	0,2171 H_2SO_4 „ „ „ „

Wir sehen also, daß die tadellos gesunden Brustkinder die kleinsten Zahlen aufweisen, höhere die ernährungsgestörten; bei künstlicher Ernährung steigen nach Freund diese Zahlen bis auf 1,1479 bis 1,8447!

Auch der Neutralschwefel wird von den gesunden Brustkindern in geringster Menge ausgeschieden. (Tobler.)

Anorganischer Schwefel im Harne des Neugeborenen. Kotscharowski fand, daß die täglich ausgeschiedenen Schwefelsäuremengen während der ersten 6 Tage von 7,14 auf 24,75 mg ansteigen.

4. Kochsalz.

Schon Pollak (1869) berichtet über den geringen Kochsalzgehalt des normalen Brustkinderharns, ein Befund, der später (1877) von Cruse bestätigt wurde. Nach diesem Autor verhält sich die Kochsalzausfuhr beim Säugling zu dem des Erwachsenen sowie 1,0 zu 1,7 bis 2,2. Schiff bestätigt diesen Befund Cruses. (1893.)

Der geringe Kochsalzgehalt des physiologischen Säuglingsharns bedingt auch neben anderen Faktoren seine Geschmacklosigkeit, wie ja unfreiwillige Beobachter berichten, daß der normale Brustkinderharn ohne Geschmack sei. Sonst schmeckt Harn salzig (Kochsalz), etwas bitter (Harnstoff) und aromatisch-bouillonartig (Extraktivstoffe). Der geringe Kochsalzgehalt des normalen Brustkinderharns ist auch eine der Ursachen für das positive Ausfallen der Engel-Turnauschen Reaktion. Engel und Turnau fanden einen Unterschied zwischen dem Harn von Brustkindern und jenen von künstlich genährten Säuglingen.

5 ccm Harn eines Brustkindes ohne Ansäuern geben mit 1 ccm einer 2 proz. Silbernitratlösung einen Niederschlag, der sich im Verlaufe von 10 Minuten unabhängig vom Lichte langsam schwarz färbt. Erwärmen stärkt und beschleunigt die Reaktion, die Schwärzung tritt sofort beim ersten Aufkochen ein. Bei künstlich genährten Kindern bleibt der Niederschlag farblos. Dazwischen gibt es alle Übergänge: verlangsamte Verfärbung, Farbentöne von Grau bis ins Schwärzliche, bräunliche Farbentöne; in diesen Fällen wird durch Erwärmen die Reaktion ebenfalls verstärkt, so daß als beweisend für den Urin von Brustkindern nur die in der Kälte stark positive Reaktion angesehen werden darf.

Boschán meint, daß die Reaktion auf Reduktion des im Überschuß zugesetzten Silbernitrats bei geringem Chlorgehalte des Harns beruht, daß sie daher auch bei salzarmer künstlicher Nahrung, z. B. bei Eiweißmilch, und andererseits bei Brustkinderharnen ausbleibt, wenn weniger Silbernitrat zugesetzt wird als zur Bindung der Chloride erforderlich ist. Außerdem können Carbonate und Phosphate sowie andere mit Silbernitrat fällbare Salze die Reaktion beeinflussen, da ihre Silberverbindungen ebenfalls leicht reduzierbar sind. Engel und Turnau betonen demgegenüber, daß sie diesem Verhalten der Chloride Rechnung getragen haben, indem durch die von ihnen angegebene Menge der 2proz. Silbernitratlösung der maximale Chlorgehalt im Harn von Brustkindern übersättigt wird. Langfeldt bestimmte die Grenze der Kochsalzkonzentration, bei der die Reaktion eben ausbleibt, und fand, daß sie negativ wird, wenn der Kochsalzgehalt ca. 1,75 Promille übersteigt. Eine positive Reaktion läßt sich durch Zusatz von etwas Kochsalz verhindern. Auch bei mit salzarmer Kost ernährten Erwachsenen wurde die Reaktion positiv gefunden. Wir sind also berechtigt, die Engel-Turnausche Reaktion als eine Reaktion auf verminderten Chlorgehalt anzusehen; sie ist gewiß nicht spezifisch für

den Brustkinderharn, aber praktisch-klinisch recht brauchbar, zu welchem Schlusse auch der japanische Autor Inoue kam. Zu einem ähnlichen Urteil gelangt außerdem noch Ostrowski, der die Engel-Turnausche Reaktion von praktischem Werte namentlich in Findelhäusern und ähnlichen Instituten fand. Dagegen kam Sedzink bei seiner Nachprüfung an 65 Säuglingen zu einem negativen Ergebnis, da nach seinen Untersuchungen sowohl bei künstlich genährten wie auch bei Brustkindern der Niederschlag alle möglichen Farbenübergänge von Weiß zu Schwarz zeigte. — Tugendreich fand eine ähnliche Reaktion auch in der menschlichen Milch im Gegensatze zur Kuhmilch. Setzt man zu 3 ccm Frauenmilch die gleiche Menge 1- bis 2proz. Silbernitratlösung zu, erhitzt schnell und kocht 3mal auf, so färbt sich die Milch kaffeebraun bis braunviolett, während Kuhmilch farblos bleibt.

Auf die Wichtigkeit des Kochsalzes für den Wasserumsatz wurde bereits bei dem Kapitel Wasser hingewiesen. Kochsalzretention steht in inniger Beziehung zur Wasserretention (Freund, Schloß u. a.).

Ähnlich wie bei Phosphor liegen auch beim Kochsalz Studien über seine Verteilung zwischen Harn und Kot vor. Jundell untersuchte (1913) diese Verhältnisse bei der Dyspepsie und bei der alimentären Intoxikation. Bei der Dyspepsie verläßt 12 bis 52 Proz. des ausgeführten Kochsalzes den Organismus durch den Kot, während bei der Intoxikation bereits 81 bis 97 Proz. durch den Darm ausgeschieden werden, weshalb die Kochsalzkonzentration des Harnes trotz seiner geringen Menge klein ist. Bei gesunden und rekonvaleszenten Säuglingen verlassen bloß 4 bis 10 Proz. des gesamten ausgeführten Kochsalzes den Körper durch den Kot. Der Harn erscheint also im Gegensatz zur Intoxikation relativ kochsalzreich.

Neben dem anorganischen Chlor, das hauptsächlich als Kochsalz in Betracht kommt, ist bereits auch das organisch gebundene Chlor Gegenstand von Studien geworden. Baumgarten fand (1908) mit Hilfe der Neumannschen Methode im 24stündigen Harn 4 bis 20 cg organisch gebundenes Chlor, was durch Spiro nach anderer Methode bestätigt worden ist. Eine Beziehung dieses organisch gebundenen Chlors zur Nahrung ließ sich bis jetzt nicht feststellen; auch fehlen noch systematische Untersuchungen im Säuglingsalter.

Kochsalz im Harne des Neugeborenen. Über den Chlorgehalt des Harnes Neugeborener liegen bloß die Untersuchungen von Schiff, Kotscharowski und Gein vor, nach denen die Menge des in den ersten 3 bis 4 Lebenstagen ausgeschiedenen Chlors nur wenig differierte, während die Menge des in demselben Zeitraume eingeführten NaCl bedeutend zugenommen hatte. Über den eigentlichen Chlorstoffwechsel der ersten Lebenstage liegen noch keine Untersuchungen vor.

Nach den Untersuchungen von Schiff erreicht bei spät abgenabelten Neugeborenen sowohl der Promille-Gehalt als auch die 24stündige Menge der Chloride im Harne beinahe das Doppelte der Chloridmengen, wie sie die Harne sofort Abgenabelter besitzen. Nach Kast soll mit dem Zerfalle der roten Blutkörperchen eine vermehrte Chloridausscheidung durch den Harn eintreten. Der Chlornatriumgehalt steht mit dem Harnstoff-

gehalte im verkehrten Verhältnis; vom 4. bis 10. Lebenstage nimmt Harnstoff ab, Chlornatrium zu; mit zunehmender Harnstoffausscheidung vom 10. Lebenstage an fällt wieder die Chlornatriumausfuhr im Harn.

5. Ammoniak.

Keller fand zuerst (1897), daß der Harn chronisch magendarmkranker Säuglinge auffallend große Mengen Ammoniak enthält, so viel, daß in extremen Fällen der Ammoniakstickstoff bis 50 Proz. der gesamten Stickstoffausscheidung ausmachte. Diese Harnbefunde verlockten bekanntlich Czerny und seine Schüler, den Begriff der Säurevergiftung in die Säuglingsheilkunde einzuführen. Wenn auch die experimentelle Begründung dieser Hypothese bisher noch nicht gelungen ist, so bleibt doch die Wichtigkeit des Kellerschen Befundes noch nach wie vor bestehen, der sich ganz gut in das Gesamtbild, das wir nach unseren bisherigen Kenntnissen vom Harne kranker und gesunder Säuglinge gewonnen haben, fügt. Bendix fand bei genauer Nachprüfung der Kellerschen Angaben, daß die Ammoniakausscheidung im Harn magendarmkranker Säuglinge bis auf das 4- bis 5fache des normalen Maximalwertes gesteigert ist. Eine Beziehung des Fettes zur Ammoniakausfuhr im Sinne einer Steigerung durch Fett fand Steinitz. Hijmans van den Bergh gelang es, den Ammoniakgehalt des Harnes chronisch ernährungskranker Kinder durch Gaben von $Na.H.CO_3$ bis auf Null zu bringen, wobei auch die Harnacidität auf Null sank. Nebenbei sei bemerkt, daß es erst in der allerjüngsten Zeit auch bei den Erwachsenen gelungen ist, durch große Gaben von $Na.H.CO_3$ den Ammon-N im Harne zu verdrängen. Für je 1 g im Harne ausgeschiedenen Stickstoffs sind nach Janney (1912) etwa 8,6 g $Na.H.CO_3$ nötig, um das Ammoniak vollständig zu verdrängen; schon bei 15 g $Na.H.CO_3$ sank die Harnacidität beim Erwachsenen auf Null. Wir können somit annehmen, daß der Ammoniak des Harnes die Funktion hat, die sauren Körper zu neutralisieren. Hohe Ammoniakwerte fand Langstein auch bei diabeteskranken Kindern. Das Verhältnis von Milchsäure zum Ammoniakwert gestaltet sich nach Klotz (1909) im Säuglingsstoffwechsel derart, daß nur starke Milchsäuregaben die Ammoniakwerte herabdrückt; physiologische Gaben von Milchsäure erzielten bald eine Erhöhung, bald eine Verminderung der Ammoniakwerte.

Ammoniak im Harne der Neugeborenen. Sjöquist stellte fest, daß die Ammoniakmenge im Harne Neugeborener vermehrt sei; auch Keller konstatierte denselben Befund bei 5 gesunden Kindern im Alter zwischen 1 bis 10 Tagen. Dementjeff untersuchte den Harn von 10 Neugeborenen im Alter von 1 bis 6 Tagen auf Ammoniak und fand, daß am 3. Lebenstage der Ammoniakgehalt deutlich ansteigt (bis zu 0,1576 Proz.), während er am 6. Tage auf den niederen Wert des 1. Lebenstages herabsinkt (0,0438 Proz.). Die Ursachen hierfür können mehrere sein. Am 3. Lebenstage steigt die Harnflut, die die in den Geweben des Neugeborenen zurückgehaltenen Stoffwechselprodukte ausschwemmen könnten. Ferner könnte der gesteigerte Ammoniakgehalt

des Neugeborenenharnes ebenso wie seine vermehrte Harnsäuremenge durch den erhöhten Zerfall und durch die erhöhte Einfuhr nucleinsäurereicher Substanzen verursacht sein (Colostrum). Schließlich ist ja der Stoffwechsel des Neugeborenen überhaupt noch unvollkommen entwickelt, so daß auch teilweise damit die vermehrte Ammoniakausfuhr erklärt werden könnte. Nach Gundobin befindet sich der Neugeborene infolge dieser Unvollkommenheit seines Stoffwechsels in einem Zustande leichter Intoxikation. Unter physiologischen Verhältnissen, d. h. besonders bei der natürlichen Ernährung erweisen sich die Funktionen sowohl im Bereiche des Magendarmtractus, wie auch im intermediären Stoffwechsel noch als ausreichend. Wenn jedoch an die geringe Funktionsbreite oder insbesondere an die geringe Toleranzbreite des Neugeborenen gegen Kuhmilch durch die aphysiologische Ernährung mit Kuhmilch erhöhte Anforderungen gestellt werden, so können im ersten Lebensalter noch schwerere Folgen entstehen als in den späteren Lebensmonaten.

6. Nitrate und Nitrite.

Mayerhofer untersuchte zuerst den Säuglingsharn mittels der Diphenylaminreaktion auf Nitrat- resp. Nitritstickstoff. Er wies nach, daß Nitrate (Nitrite) im Harne tadellos gedeihender Brustkinder nicht vorkommen.

Von Nitratreaktionen ist im Harn auch die Brucinreaktion zu brauchen. Der auf Nitratstickstoff zu untersuchende Harn wird mit dem dreifachen Volumen konzentrierter reiner Schwefelsäure versetzt und 1 ccm einer Brucinlösung (in reiner konzentrierter Schwefelsäure) hinzugegeben, wobei eine rote Färbung auftritt, die schnell in Orange, dann langsamer durch die Nuancen Zitronengelb oder Goldgelb schließlich in Grüngelb übergeht. Nach der Meinung des Verfassers scheint im Harne die Diphenylaminreaktion empfindlicher zu sein; doch wurden meist beide Reaktionsarten angewendet wegen der Wichtigkeit des Befundes, daß im Harne nitratfrei ernährter Säuglinge nachweisbare Stickstoffmengen in Form von Nitraten (oder reduziert zu Nitriten) auftreten. Bei der Ausführung der Brucinreaktion wie der Diphenylaminreaktion muß betont werden, daß durch das Ansäuern mit Schwefelsäure wässerige Nitritlösungen stets Salpetersäure geben, weshalb auch bei Gegenwart von Nitriten die Diphenylamin- oder Brucinreaktion stets positiv ausfällt. Das Brucinreagens bereitet man sich nach Lunge (Zeitschr. f. angew. Chemie. H. 12. 1894) durch Lösung von 0,2 g Brucin in 100 ccm konzentrierter reiner Schwefelsäure. Eine andere Salpetersäurereaktion, die durch Ferrosalze und konzentrierte Schwefelsäure eignet sich schon deshalb nicht für den Harn, weil auch im Säuglingsharn, besonders wenn er, wie bei Stoffwechselstörungen, reich an organischen Substanzen ist, durch konzentrierte Schwefelsäure allein ein dunkler Ring entsteht. Neben der Brucinreaktion, die Verfasser nur als zweite Reaktion für die Erhebung des wichtigen Befundes eines Nitratstickstoffes im Harne diente, wurde hauptsächlich die Diphenylaminreaktion ähnlich der Technik der Goldschmiedtschen Glucuronsäure-Reaktion angewendet:

Einige Tropfen Harn werden mit einigen Tropfen einer alkoholischen Diphenylaminlösung versetzt; diese Mischung wird nun vorsichtig mit konzentrierter Schwefelsäure unterschichtet*). Bei Gegenwart von Nitraten bildet sich an der Berührungsfläche beider Schichten schon nach kurzer Zeit ein kornblumenblauer Ring. Diese höchst empfindliche Reaktion ist keine spezifische Reaktion auf Salpetersäure, denn sie wird außerdem noch von salpetriger Säure, Chlor-, Selensäure, Ferrisalzen und vielen anderen Oxydationsmitteln gegeben.

Chlor-, Selensäure, Ferrisalze oder andere Oxydationsmittel sind wohl im Harne auszuschließen; nichtsdestoweniger wurde doch eben, wie erwähnt, in Stichproben die Brucinreaktion verwendet.

Zur Technik der Diphenylaminreaktion sei bemerkt, daß man natürlich vorher die Reagenzien zu prüfen hat. Insbesondere kann die konzentrierte Schwefelsäure Stickstoffsäuren enthalten. Bei der Überschichtung von etwa 1 ccm einer Säure, die nur $^1/_{20}$ mg Stickstoff im Liter enthält, mit der spezifisch leichteren alkoholischen Diphenylaminlösung tritt die Blaufärbung noch sehr deutlich ein (Treadwell); die Reaktion ist also höchst empfindlich. Eine andere Fehlerquelle kann durch schlecht gereinigte Eprouvetten bedingt sein.

Schließt man jedoch durch sorgfältig geprüfte Reagenzien und exakt gereinigte Gefäße**) Irrtümer aus, so kann man wieder analog wie bei vielen anderen Stoffen den negativen Befund erheben, daß im Harne tadellos gedeihender Brustkinder Nitratstickstoff mit den empfindlichsten Reaktionen nicht nachzuweisen ist, während schon bei geringen Verdauungsstörungen des Brustkindes zwar nicht so regelmäßig wie Glucuronsäure, aber doch genug oft Nitratstickstoff auftritt. Über das Vorkommen des Nitratstickstoffes im Harne überhaupt liegen bis jetzt nicht viel Untersuchungen vor. Man bezieht sein Vorkommen meist auf das Trinkwasser oder auf die Nahrung. So berichten z. B. schon Wulffius (1861) und Schönbein (1864) über das Vorkommen von Nitraten im Menschenharn, wahrscheinlich stammend aus dem Trinkwasser oder der Nahrung. Auch die späteren Arbeiten über diesen Gegenstand beziehen die Nitrate des normalen menschlichen Harnes auf die Nahrung (Röhmann, Weyl, Weyl und Citron); auch nach der Ansicht Röhmanns stammen diese Nitrate aus der Nahrung. Nach Weyl und Citron ist ihre Menge am kleinsten bei Fleischkost und am größten bei vegetabilischer Nahrung; die Menge soll ca. 42,5 mg im Liter sein; die Spuren von Salpetersäure im stehen gelassenen Harne sind durch Bakterienwirkung häufig zu salpetriger Säure reduziert. Sehr wichtig ist, daß die Nitrite im Harne nie durch Oxydation aus Ammoniak entstehen (Röhmann). Selbstverständlich haben wir für die Nitratreaktion frischen Harn verwendet; in vielen Fällen untersuchte Verfasser den Harn sofort nach seiner Gewinnung; bei Mädchen verwenden wir den durch Katheter entleerten Harn sofort zur Untersuchung. Auch hierbei wurde

*) Oder man unterschichtet in einer Eprouvette den zu prüfenden Harn mit dem Lungeschen Reagens. Das Reagens stellt man sich her durch Lösung von 0.5 g Diphenilamin in 100 ccm reiner konzentrierter Schwefelsäure unter Zusatz von 20 ccm destillierten Wassers.

**) Man verwendet am besten immer die gleichen Eprouvetten, die man sich selbst reinigt.

konstatiert, daß bereits in der Blase mancher Säuglingsharn, namentlich bei Verdauungsstörungen, Nitrat-(Nitrit-)Stickstoff aufweist. Nitratfreier Harn zeigt auch nach langem Stehenlassen (14 Tage) bei täglicher Kontrolle keine positiv werdende Diphenylaminreaktion. Wenn daher bei einer nitratfreien Nahrung (wie Frauenmilch oder Milch überhaupt) Nitrate im Harne nachgewiesen werden, so muß man die Ursache dieses Vorkommens entweder im abnormen Abbau der Eiweißkörper (vielleicht durch die bei erhöhter Darmfäulnis veränderte Darmflora mitbedingt) oder in einem direkten Zerfall von Körpereiweiß erblicken, besonders da die Nitratreaktion nur bei Verdauungsstörungen von Brustkindern positiv wird. Ebenso ist sie bei absoluter Teediät und gleichzeitigem pathologischen Körperzerfall positiv, und zwar hat es den Anschein, als ob die Intensität der Diphenylaminreaktion mit der Schwere des Krankheitsfalles parallel ginge. Die allerschwersten Enteritiden nehmen aber auch hierin eine Ausnahmestellung ein, ähnlich wie bei der Glucuronsäurereaktion. Selbstverständlich wurde das eingeführte Wasser auf Nitrate untersucht; es wurde stets frei davon befunden.

Der Gesamtstickstoff verteilt sich nach den bisherigen Anschauungen auf 3 Gruppen. Die Hauptmenge des Stickstoffs ist in der Harnstoffgruppe enthalten (Ammoniak, Mono- und Diaminsäuren, vielleicht auch die Oxyproteinsäuren). Die zweite Gruppe betrifft den Purinstoffwechsel (Purinbasen, Harnsäure, Allantoin). Als dritte, allerdings noch nicht so sicher als unabhängig anzusprechende Gruppe gilt die des Kreatins und Kreatinins. Man wird aber besonders in schweren Verdauungskrankheiten der Säuglinge auch den Nitratstickstoff nicht vernachlässigen dürfen. Ob Nitrite im Harne primär oder erst durch Reduktion (aus den Nitraten) außerhalb des Organismus entstehen, ist für unsere Frage irrelevant.

7. Kalk.

Die Kalkausscheidung im Harne ist hauptsächlich mikroskopisch eingehend studiert worden. Man sieht im Mikroskop den phosphorsauren Kalk oder den oxalsauren Kalk in charakteristischen Formen. Bezüglich der chemischen Seite dieser Frage sind wir nur auf einige Untersuchungen angewiesen, von denen die von Dubois und Stolte, sowie die von Birk und Orgler hier erwähnt werden mögen. Nach Dubois und Stolte soll Alkalizufuhr die Kalkretention verbessern. Birk und Orgler fanden an einer künstlich ernährten Frühgeburt eine negative bzw. viel zu geringe positive Kalkbilanz bereits zu einer Zeit, in der sie noch frei von Zeichen von Rachitis war. Hiermit wird die Anschauung gestützt, daß schon lange Zeit vor dem Auftreten der klinischen Erscheinungen der Rachitis die für die englische Krankheit charakteristische Störung des Kalkstoffwechsels vorhanden ist.

8. Eisen.

Das spurenweise Vorkommen von Eisen im Harne des Menschen ist bekannt; der Wichtigkeit des Vorkommens von Eisen im Harne der Säuglinge entsprechen aber nur sehr wenig Forschungen. Wir verweisen bei dieser Gelegenheit auf die von Langstein begonnenen Untersuchungen.

III. Organische Bestandteile des Säuglingsharnes.

1. Summarische quantitative Bestimmungen der organischen Harnbestandteile durch die Permanganattitration nach Mayerhofer.

Aus den bisherigen Angaben erhellt, daß der Harn gesunder Brustkinder dadurch von dem größerer Kinder oder gesunder Erwachsener sich unterscheidet, daß er viel weniger gelöste Stoffe enthält. Die anorganischen Stoffe haben wir bereits besprochen. Mit Rücksicht auf den Gesamtgehalt an organischer Substanz waren neue Untersuchungen notwendig, die von Mayerhofer unternommen worden sind. Mayerhofer ging von seinem Befunde aus, daß der Harn tadellos gedeihender Brustkinder Permanganat in saurer Lösung nur sehr wenig reduziert im Gegensatze zum Harn von ernährungskranken Brustkindern, deren Harn die saure Permanganatlösung in erheblichem Ausmaße reduziert. Zu diesen Untersuchungen wurde die seinerzeit von Mayerhofer angegebene Methode der Bestimmung des Reduktionsindex benutzt. Wir wollen auch hier als Reduktionsindex jene Zahl aussprechen, die uns angibt, wieviel $^1/_{10}$ Normal-Chamäleonlösung durch 1 ccm Harn beim Kochen durch 10 Minuten verbraucht wird. In Kürze sei hier die von Mayerhofer für den Säuglingsharn ausgearbeitete Methode angegeben.

In einen Kochkolben werden mittels genau gradierter Pipetten 1 ccm Harn, 50 ccm destilliertes Wasser und 10 ccm verdünnte Schwefelsäure (1 Teil $H_2SO_4 + 3$ Teile H_2O) eingefüllt. Diese Mischung wird auf dem Drahtnetze bis zum Sieden erhitzt; in die heiße Flüssigkeit werden nun genau 10 ccm einer $^1/_{10}$ Normal-Pergamanatlösung eingefüllt, worauf nach der Uhr auf die Sekunde genau 10 Minuten lang bei gelinder Flamme die Flüssigkeit im Sieden gehalten wird. Besonders gut muß man darauf achten, daß die Flamme nicht die Gefäßwandung an den von Flüssigkeit nicht bespülten Partien erhitzt, oder daß überhaupt eine Überhitzung der gesamten Flüssigkeit bei Siedeverzug eintritt, weil man hierdurch eine zu hohe Reduktionszahl bekommen kann. Nach 10 Minuten werden in die noch heiße Flüssigkeit genau 10 ccm einer $^1/_{10}$ Normal-Oxalsäurelösung eingetragen; schon nach kurzer Zeit wird unter Umschwenken die anfänglich noch rotbraune Flocken enthaltende Flüssigkeit vollständig wasserklar, worauf man in den heißen Kolbeninhalt aus einer Bürette so lange $^1/_{10}$ Normal-Permanganatlösung vorsichtig zufließen läßt, bis der erste Tropfen eine bleibende Rosafärbung hinterläßt. Die jetzt ermittelte Anzahl Kubikzentimeter Chamäleonlösung gibt an, wieviel von den anfänglich zugesetzten 10 ccm $^1/_{10}$ Normal-Permanganatlösung durch 1 ccm des untersuchten Harns beim Kochen durch 10 Minuten reduziert worden ist, denn die beiden Lösungen sind derart aufeinander gestellt, daß genau 10 ccm der Chamäleonlösung durch genau 10 ccm Oxalsäurelösung gerade entfärbt werden. Im Harne muß man, wie überhaupt bei der Untersuchung von Körperflüssigkeiten, stets die indirekte Methode der Bestimmungen (über Oxalsäure) verwenden, weil man bei der direkten Titration durch Permanganat allein den Endpunkt der Reaktion nie scharf erkennen kann. Ein anfänglich als Überschuß imponierender Permanganatzusatz wird schließlich doch wieder bei längerem Kochen total entfärbt, so daß man wieder in Verlegenheit ist, wieviel man neuerlich zusetzen soll. Setzt man wenig zu, so muß man oft Permanganat in kleinen Portionen zugeben und man verliert die Berechnung der Zeit. Setzt man einen Überschuß zu, so muß man doch durch Oxalsäure zurücktitrieren, hat aber die Zeitstrecke der Oxydation einmal kürzer, einmal wieder länger gewählt; deshalb haben wir nach vielen diesbezüglichen Untersuchungen die schon mitgeteilte, empirisch festgestellte und praktisch in vielen Fällen bewährte Methode angewendet.

Die aus größeren Apotheken bezogenen Lösungen sind hinreichend genau; nur muß man, um die geringe Reduktionsfähigkeit des destillierten Wassers und der verdünnten Schwefelsäure zu berücksichtigen, vor ihrer Benützung eine blinde Probe mit 50 ccm destilliertem Wasser und 10 ccm der zu gebrauchenden verdünnten Schwefelsäure machen. Nach meinen Erfahrungen mit den guten Lösungen aus dem Laboratorium der Medikamenten-Eigenregie der Wiener Krankenanstalten entsprechen dabei 10 ccm Oxalsäurelösung 10,1 bis 10,3 ccm Permanganatlösung; daher ist von dem ursprünglichen, zu hoch bestimmten Reduktionsindex die entsprechende Zahl (0,1 bis 0,3) zu subtrahieren. Da natürlich die Lösungen nicht unbegrenzt lange haltbar sind, so ist es angezeigt, sie von Woche zu Woche gegeneinander zu stellen, da der Titer beider Flüssigkeiten in geringen Grenzen bei längerer Zeit sich ändert. Speziell ist die Oxalsäurelösung diesbezüglich zu beobachten. Diese Lösungen sind in schon gebrauchsfertigem Zustande in der Apotheke zu haben, da sie dem „Reagenzienapparat" angehören, der nach Vorschrift in jeder österreichischen Apotheke vorhanden sein muß. (Schneider-Vogel, Kommentar zur 7. Ausgabe der österr. Pharmakapoe; III., S. 229 und 231). Die Chamäleonlösung führt den Namen „Solutio kalii hypermanganici volumetrica". Die Oxalsäurelösung verschreibt man sich als „Solutio alkalimetrica decinormalis". Bei einiger Übung erkennt man schon am Beginne des Siedens oder nach kurzer Zeit, ob der betreffende Harn wenig oder stark reduziert, so daß man in ähnlicher Weise wie etwa bei der Kupferreduktion in alkalischer Lösung auch für die Permanganatreduktion in saurer Lösung ein qualitatives Verfahren ausarbeiten könnte. Der Wert der Permanganattitration liegt aber hauptsächlich darin, daß Zahlenwerte erhalten werden, weshalb einstweilen nur zahlenmäßige Bestimmungen gemacht worden sind.

Die Reduktionskraft des Harnes dyspeptischer Brustkinder ist ja schon von jeher aufgefallen. Mit den üblichen Zuckerreaktionen geprüft, zeigt ein solcher Harn beim Kochen oft ein anfänglich anscheinend normales Verhalten. Wenn man dann nach einiger Zeit die schon als negativ zur Seite gestellte Zuckerprobe (z. B. nach Fehling) betrachtet, so ist man erstaunt, welche intensive Nachreduktion eingetreten ist. Dabei zeigt weder das Polarimeter noch die Osazonprobe Zucker an. Mayerhofer vermutet unter anderem den Grund hierfür in dem Mehrgehalte der Dyspeptikerharne an Glucuronsäure.

Zur Anwendung auf den Harn stehen unter vielen uns vor allem folgende Reduktionsproben zur Verfügung: die Fehlingsche, Trommersche, Nylandersche, die Worms-Müllersche, die Pavysche Probe; ferner die Methode von Knapp, von Häckenhayn mit Orthonitrophenylpropiolsäure und Natronlauge; die Methode von Rosin, wobei in alkalischer Lösung in der Hitze mit Permanganat so lange oxydiert wird, bis die übrigbleibenden reduzierten Körper das Methylenblau nicht mehr reduzieren können; dann die Methode von Byasson, wobei in der Kälte und in schwefelsaurer Lösung mit überflüssigem Permanganat gearbeitet wird; ferner die Methode von Etard und Richet, wobei die Oxydation in saurer Lösung mittels Bromwassers vor sich geht, endlich die Methode von L. Niemilowicz, wobei die reduzierende Kraft jener Harnsubstanzen gemessen wird, die leichter als die Harnsäure reduzieren, die Harnsäure selbst und die Substanzen, die diesbezüglich der Harnsäure gleich sind und ihr am nächsten stehen und reichlich vorkommen. Nicht alle Körper nämlich sind der Oxydation gleich leicht zugänglich, worauf von L. Niemilowicz die Methode der fraktionierten Oxydation gegründet ist, indem mit Hilfe von Indikatoren Körper praktisch quanti-

tativ voneinander getrennt werden, die genügend große Unterschiede in der Reaktionsgeschwindigkeit besitzen; z. B. ist die Harnsäure*) leichter oxydierbar wie die Xanthinkörper, worauf die Methode der Trennung von Harnsäure von Xanthin beruht (C. Wulff).

L. Niemilowicz und G. Gittelmacher-Wilenko haben die Oxydationszahlen des Harns in saurer und alkalischer Lösung bestimmt und dabei folgende Gesichtspunkte erhalten. Leicht reduzierende Körper sind nach Niemilowicz und Gittelmacher-Wilenko jene Körper, die in der Menge und Konzentration von 0,1 mg in 100 ccm die Fehlingsche Lösung beim Sieden reduzieren.

Ihre drei Gruppen sind:

1. Die Gruppe der Glucose, die in alkalischer Lösung durch die Oxyde der Schwermetalle in der Siedehitze leicht oxydiert wird, während sie in der Kälte durch das Chamäleon in saurer Lösung schwer angegriffen wird.
2. Gruppe der Harnsäure, deren Verhalten umgekehrt ist wie die Gruppe 1.
3. Gruppe der Alkaptonsäure, die die Eigenschaft von 1 und 2 vereinigt.

Die bisher übliche Methode der Bestimmung der reduzierenden Körper des Harnes entsprechen auch der einen oder anderen Gruppe dieser Körper. Auch die interessante Methode von Niemilowicz harrt noch der Anwendung auf den Säuglingsharn. Die Methode der Bestimmung des Reduktionsindex, bezogen auf Permanganat, schließt sich zweifellos diesen mitgeteilten Oxydationsmethoden an. Die angewendete Methode der langen Oxydation in saurer Lösung durch Permanganat ist eine Methode der kräftigen Oxydation, woran sich alle organischen Substanzen des Harnes beteiligen. Wenn man nach Bestimmung des Reduktionsindex dieselbe Flüssigkeit, die eben auf den ersten Tropfen Permanganat rosa sich färbt, nochmals der Oxydation unterzieht, so findet man nur mehr sehr wenig Permanganatverbrauch. Von 10 ccm abermals vorgelegter $^{1}/_{10}$ Normal-Chamäleonlösung werden in den meisten Fällen nur bis 0,6 ccm verbraucht, wenn man wieder durch 10 Minuten kocht.

Die Oxydation von 1 ccm Harn durch die angeführte Methode von Mayerhofer ist also auch als Teiloxydation zu betrachten, wobei allerdings die Reaktion sehr nahe ihrem Ende unterbrochen wird. Eine noch längere Zeit als 10 Minuten zu wählen, wäre für klinische Zwecke unnütz und würde der Methode ihren Wert als Schnellmethode nehmen.

In der Anwendung dieser Methode auf den Harn der Säuglinge fand Mayerhofer:

1. Eine Erhöhung der Reduktionskraft des Brustkinderharnes gegen Permanganat ganz im Beginne einer Verdauungsstörung, noch bevor die Dyspepsie klinisch in Erscheinung tritt.

*) 7,4 mg Harnsäure entsprechen z. B. bei der Oxydation in saurer Lösung 1 ccm $^{1}/_{10}$ Normal-Permanganat (nach Niemilowicz und Gittelmacher-Wilenko).

2. Die erhöhte Permanganatzahl (Reduktionsindex) nimmt mit der Genesung wieder kleinere Werte an, schwankt weniger und nähert sich dem normalen niedrigen Wert.
3. Schwer ernährungskranke Säuglinge zeigen im Harne auch nach langer Wasserdiät noch eine abnorme Konzentration an organischen Stoffen, welcher Befund einen starken Zerfall von Körpereiweiß bedeutet.
4. Bei manchen Fällen von Magendarmstörungen verändert die erste nach längerer Wasserdiät gereichte Nahrung (auch Frauenmilch) sofort und vorübergehend den Hungercharakter des Harnes, indem die Permanganatzahl rasch ansteigt und rasch wieder abfällt (alimentäre Zacke).
5. Beim Übergange von Brustmilchnahrung zur künstlichen steigt die Reduktionskraft gegen Permanganat.
6. Gesunde Flaschenkinder haben hohe Permanganatzahlen.

2. Summarische qualitative Bestimmungen der organischen Harnbestandteile durch die Schwefelsäure-Reaktion.

Im vorangegangenen Abschnitt wurde erwähnt, daß man bei der Ausführung der Permanganatoxydation des Harnes vor Ermittlung quantitativer Aufschlüsse auch qualitative Andeutungen erhält. Viel besser für eine qualitative Harnbeschreibung eignet sich nach den Erfahrungen des Verfassers das Verhalten des Säuglingsharns gegen konzentrierte Schwefelsäure. Unterschichtet man nämlich in einer schief gehaltenen Eprouvette einige Kubikzentimeter Harn, der von ernährungsgestörten Säuglingen stammt, mit ebensoviel konzentrierter Schwefelsäure, so entstehen an den Berührungsstellen beider Schichten mehr oder weniger braungelbe bis rotbraune Farbenringe, über denen sich sehr oft ein violetter Saum bildet. Nach Vermischung der Flüssigkeiten wird die ganze Masse bei reichlichem Gehalte an organischer Substanz, d. i. also bei kranken Kindern, sehr stark braun; die Harne mit niedrigem Index, besonders also die von gesunden Brustkindern, zeigen hingegen mit konzentrierter Schwefelsäure fast gar keine Ringbildung; beim Umschütten der ganzen Masse wird sie nicht braun, wie beim Harn enteritischer Säuglinge, sondern nimmt nur einen schwach gelblichen oder gelbrosa Ton an (Mayerhofer). Auch durch diese leicht ausführbare Reaktion erkennt man die Sonderstellung, die der Harn tadellos gesunder Brustkinder annimmt. Der Harn gesunder Erwachsener zeigt nämlich diese braune Verfärbung viel intensiver; schon Udránszky erwähnt bei Gelegenheit der Besprechung und Erklärung der Molischschen Thymol- und Naphtholreaktion die „Verfärbung des Harnes, die schon nach Zusatz von Schwefelsäure allein eintritt".

Beim Studium der Schwefelsäurereaktion stieß Verfasser noch auf Details, die sich mit den bisherigen Befunden der Forschung in Übereinstimmung befinden. Beim Unterschichten vom Harn kranker Brustkinder mit konzentrierter Schwefelsäure wurde sehr oft über den braunen Ringen

ein violetter oder rosaroter oder nur zwiebelroter Saum bemerkt. Bei Harnen von Neugeborenen in der Infarktperiode trat diese Erscheinung intensiv und häufig auf. Als erster beschreibt W. Wiechowski diese Erscheinung beim Harne normaler Erwachsener. Er führt diese Farbenreaktion auf die Gegenwart von Harnsäure zurück. Außerdem bemerkte er in allen Harnfraktionen, in denen Allantoin enthalten ist, das Auftreten dieser Reaktion. Mit Zugrundelegung der Wiechowskischen Befunde kann also durch die Schwefelsäurereaktion die Gegenwart von Allantoin und Harnsäure konstatiert werden. Mayerhofers Untersuchungen ergaben bisher:

1. Der Harn gesunder Brustkinder gibt keine Violettfärbung mit konzentrierter Schwefelsäure.
2. Der Harn kranker Brustkinder zeigt sehr oft einen violetten Farbenring (Harnsäure).
3. Auch der Harn von Neugeborenen in der Infarktperiode zeigt gewöhnlich diese Farbenreaktion (Allantoin? Harnsäure?).

Bei reichlichem Gehalte der Harne an organischer Substanz empfiehlt es sich, den Harn zu verdünnen, sonst verdeckt der braune Ring den violetten Saum. Nach alten und neuen Beobachtungen (Wiechowski) scheiden normale Säuglinge nur Spuren von Harnsäure aus, so daß auch hierin die Übereinstimmung gewahrt bleibt.

Anhang. Die Schlacken des tierischen Stoffwechsels, die im Harne erscheinen, können vom Organismus wohl nicht mehr ausgenützt werden, stellen aber doch für den Chemiker Abfallprodukte des Körpers dar, denen noch ein bestimmter Energiewert zukommt. Nach unseren bisherigen Kenntnissen sind fast alle organischen Bestandteile des Harns stickstoffhaltige Abkömmlinge des im Körper abgebauten Eiweißes; nur unter pathologischen Verhältnissen kommen hierzu größere Mengen stickstofffreier Verbindungen, namentlich verschiedene Kohlenhydrate und die sog. Acetonkörper (Aceton, Acetessigsäure, β-Oxybuttersäure); aber auch stickstoffhaltige Körper können unter pathologischen Verhältnissen im Harne auftreten und seinen Energiegehalt vermehren wie verschiedene Eiweißkörper und pathologische Spaltungsprodukte wie Amine, Amidosäuren (Cystin, Alkapton) oder sogar Polypeptide (Simon). Die Bestimmungen des Energiegehaltes des Urins geschieht im Calorimeter durch Verbrennung der Trockensubstanz des Harnes, wobei die freiwerdende Wärme gemessen wird. Zuerst wurde diese Methode von Rubner (1885) als Hilfsmittel zur Feststellung des tierischen Energiewechsels angewendet. Nach den Untersuchungen von Rubner, Heubner und van Ordt ist beim Säugling im Verhältnisse zum Stickstoff der Kohlenstoff in relativ größerer Menge im Harne enthalten als beim Erwachsenen. Der Säuglingsharn weist also einen höheren Kohlenstoffgehalt auf und gibt höhere Verbrennungswärmen als irgendein anderer Harn. Die Untersuchungen von Langstein und Steinitz haben ergeben, daß das Verhältnis von Kohlenstoff zu Stickstoff in hohem Grade alimentären Einflüssen unterworfen ist.

3. Zucker.

Der Harn gesunder an der Brust genährter Säuglinge weist eine viel geringere Menge Metalloxyd reduzierender Substanzen auf als der Harn größerer Kinder oder Erwachsener. Die totale Reduktion beträgt in Dextrose ausgedrückt 215,40 mg im Durchschnitte (Funaro). Über die Natur der reduzierenden Substanzen finden sich nicht viel verläßliche Angaben, was um so bedauerlicher ist, als die Deutung der gewöhnlichen Reduktionsproben außerordentlich schwer ist. Daher wird zum Beweis der Anwesenheit von Zucker die Osazonprobe gefordert.

Bei Anwesenheit von Zucker findet man nach halbstündigem Erwärmen des Harns mit salzsaurem Phenylhydrazin und essigsaurem Natrium in der Wärme des kochenden Wasserbades sofort oder nach dem Erkalten einen aus gelben Nadeln bestehenden Niederschlag (Osazon).

Die Autoren, die reduzierende Substanzen im Säuglingsharne in größerer Menge als bei Erwachsenen fanden, dürften wohl gesunde und kranke sowie natürlich genährte und unnatürlich genährte nicht unterschieden haben. Alle Zuckerreaktionen fallen nämlich im Harn gesunder Brustkinder nach Cruse, Groß, Koplik, Parrot und Robin negativ aus. Lactosurie ist erst bei Ernährungsstörungen der Brustkinder ein häufiges Symptom (Groß, Czerny-Moser, Langstein und Steinitz). Bei schweren Magendarmstörungen findet man nach Langstein und Steinitz im Harn auch das eine Spaltungsprodukt des Milchzuckers, nämlich Galactose.

Dieser vielfach bestätigte Befund gilt als charakteristisches Zeichen einer Ernährungsstörung, und zwar ganz besonders der alimentären Intoxikation. Auch ekzematöse oder lymphatische Säuglinge weisen besonders leicht und häufig eine Meliturie auf (Aschenheim), was auf eine stark herabgesetzte Toleranz für Kohlenhydrate schließen läßt; ähnliche Beobachtungen wurden schon von Comby sowie von Méry und Terrien gebracht; auch frühgeborene Kinder zeigen eine herabgesetzte Toleranz gegen Kohlenhydrate, so daß es sehr bald zu einer Militurie kommt (Nothmann).

Außer bei ernährungskranken, lymphatischen, exsudativen und frühgeborenen Säuglingen kommt es auch bei Inanition zu einer Meliturie; ein absoluter Hunger von 2 bis 3 Tagen führt beim gesunden Brustkinde zu einer funktionellen Schädigung des Darmepithels, so daß nach der ersten Nahrungsdarreichung Milchzucker ausgeschieden wird auf Milchmengen, die normalerweise niemals eine Zuckerausscheidung hervorrufen (Rietschel). Diese Schädigung des Darmepithels wird vielleicht durch den Mangel an Nährstoffen hervorgerufen. Bei dieser Gelegenheit soll erwähnt werden, daß auch Mayerhofer aufmerksam gemacht hatte, daß bei manchen Fällen von Magendarmstörungen die erste nach längerer Teediät verabreichte Nahrung (auch Frauenmilch) den Hungercharakter des Harnes sofort und vorübergehend verändert, indem die Reduktionskraft des Harnes gegen Permanganat stark ansteigt; aber auch die anorganischen Phosphate steigen bei dieser Gelegenheit rapid an. Die von Rietschel beobachtete Eigenheit bezieht sich also nicht allein auf Zucker, sondern wahrscheinlich auch auf andere organische und anorganische

Substanzen (Mayerhofer). Überhaupt schwankt das Verhalten des Säuglingsorganismus gegen Zucker je nach Konstitution, Gesundheit, Krankheit und Gewöhnung. Leopold und v. Reuß haben nämlich bei ihren experimentellen Untersuchungen über die Milchzuckerausscheidung nach wiederholten Injektionen gefunden, daß bei den ersten Injektionen der Milchzucker quantitativ im Harne ausgeschieden wird, während bei späteren Injektionen Milchzucker in beträchtlichen Mengen retiniert wird; der Körper des Säuglings scheint bis zu einer gewissen Grenze die Fähigkeit zu gewinnen, intermediär den Milchzucker zu spalten. Leopold und v. Reuß vermuten eine intermediäre Lactasebildung.

Außer der alimentären Lactosurie und Galactosurie lehrte uns v. Reuß (1910) noch die alimentäre Saccharosurie kennen. Wenn man ernährungskranken Säuglingen, speziell intoxizierten, Tee mit Rohrzucker (ca. 5 Proz.) verabreicht, so erscheint Rohrzucker im Harne, der nach den üblichen Zuckerproben dem Untersucher unaufgedeckt bleibt. v. Reuß ging folgendermaßen vor:

Man kocht den Harn mit Oxalsäure (einige Kryställchen für eine halbe Eprouvette Harn) mehrere (zwei bis fünf) Minuten, entfernt hierauf die Oxalsäure durch Zusatz von Calciumcarbonat im Überschuß, filtriert in der Wärme und prüft das Filtrat mit den gewöhnlichen Zuckerproben, die nach Spaltung des Rohrzuckers in seine beiden Komponenten (Dextrose und Lävulose) positiv ausfallen müssen. Um vollkommen sicher zu sein, daß nicht aus anderen Substanzen durch Säurespaltung freigewordene reduzierende Substanzen (Glucuronsäure) vorliegen, empfiehlt es sich, die Gärungsprobe anzustellen, die beim Rohrzucker und seinen Spaltungsprodukten positiv ausfällt und das optische Verhalten zu prüfen (vor der Spaltung Rechtsdrehung, nach derselben Abnahme der Rechtsdrehung oder Linksdrehung). Zum Nachweis der Lävulose kann auch die Seliwanoffsche Reaktion dienen. Allerdings läßt die bei Säuglingen oft geringe zur Verfügung stehende Harnmenge häufig keine vollständige Untersuchung zu.

v. Reuß meint, daß von den beiden Disacchariden (Rohr- und Milchzucker) der Rohrzucker leichter in den Harn gelange, was auch Lust später (1912) bestätigen konnte; daher kommt dieser Saccharosurie auch eine höhere diagnostische Dignität als der Milchzuckerausscheidung zu. Lust fand außerdem, daß in jedem Falle von Saccharosurie die Faeces ein ausreichendes Zuckerspaltungsvermögen aufweisen; deshalb gelten für die Saccharosurie mit größter Wahrscheinlichkeit dieselben ätiologischen Faktoren wie für die Lactosurie, bei der seinerzeit Langstein und Steinitz immer Lactase im Stuhle fanden, nämlich eine durchlässiger gewordene Darmmembran, für welche Annahme ja Mayerhofer und Přibram die experimentellen Grundlagen schufen.

Diabetes im Säuglingsalter. Das Vorkommen chronischer, echter Glucosurie im Säuglingsalter, speziell von Diabetes mellitus im Säuglingsalter, wurde schon von alten Autoren erwähnt. Külz beschreibt 1878 unter 110 Fällen, deren Alter bekannt waren, 3 auf das Säuglingsalter kommende Fälle; wenn wir auch diesen Fällen gegenüber Skepsis obwalten lassen müssen, so scheint doch in der erwähnten Zusammenstellung ein Fall von Roßbach, der ein 7 Monate altes Mädchen betraf, das nach ungefähr 3 Monaten starb, der erste in der Literatur beschriebene Diabetes im Säuglingsalter zu sein. Einwandfrei wurde die Diagnose

Diabetes im Säuglingsalter nach moderner chemischer Diagnostik wohl erst in der letzten Zeit gestellt. v. Reuß beschreibt 1908 einen 3monatigen Säugling mit schwerster Atrophie. Während einer 2tägigen Saccharin-Teediät wurde ein Harn ausgeschieden, der mit Hefe ein starkes Gärungsvermögen zeigte und ein in Nadeln krystallisierendes, im heißen Wasser unlösliches Osazon lieferte. Die quantitative Bestimmung ergab im Polarisations- und Gärungssaccharimeter übereinstimmend 1,2 Proz. Traubenzucker, welcher Befund entschieden für eine echte Glucosurie spricht. Die Fälle von Langstein (1909) wiesen 1 Proz., 3 Proz. und 3,5 Proz. Zucker auf. Der jüngste Fall von Pankreasdiabetes wurde von Cuno mitgeteilt; er betraf einen 15 Tage alten künstlich genährten Säugling, der dauernd im Harne 0,3 Proz. Zucker ausschied. Die Sektion ergab ein abnorm kleines cirrhotisch verändertes Pankreas; vielleicht handelt es sich in diesem jüngsten Falle um eine angeborene Anomalie.

Zucker im Harne des Neugeborenen. Schon Külz vermutete (1878) speziell nach schweren, zumal operativ beendeten Geburten oder letal verlaufenden Fällen im Harn von Neugeborenen Zucker. Dieser Anregung kam erst 1911 Hoeniger nach. Hoeniger beobachtete in mehreren Fällen bei Kindern, die mittels Zange geboren worden waren, eine vorübergehende, um 3 bis 4 Tage dauernde, allmählich abklingende Zuckerausscheidung. Da der Harn des spontan geborenen Kindes auch bei länger währender Geburt mit Ausbildung einer starken Kopfgeschwulst zuckerfrei gefunden wurde, so nimmt Hoeniger an, daß die operativ beendete Geburt für das Kind eine plötzlich einwirkende Gewalt darstellt, die zu einer vorübergehenden Zuckerausscheidung führt. Das normale Geburtstrauma verläuft ohne diese Stoffwechselanomalie, weil die allmähliche Gewalteinwirkung eine Anpassung des Organismus ermöglicht. Eine umfassendere Untersuchung über diesen Gegenstand ist noch ausständig. Die bei älteren kranken Säuglingen so häufig beobachteten alimentären Zuckerausscheidungen wurden bei neugeborenen Kindern bisher noch nicht nachgewiesen. Nur Nothmann erhob bei frühgeborenen Kindern den beachtenswerten Befund, daß selbst eine calorisch gerade ausreichende Frauenmilchnahrung zur Zuckerausscheidung führt. Für solche Frühgeburten stellt also auch die Frauenmilch eine relativ zu zuckerreiche Nahrung dar, was Nothmann auf eine Minderwertigkeit des Lactasefermentes bezieht. Nothmann denkt auch daran, daß der Darm auch klinisch gesunder Frühgeborener sehr durchlässig sei, so daß hierdurch eine beschleunigte Resorption zustande kommen kann; bei dieser Gelegenheit bezieht sich Nothmann auf die Permeabilitätsversuche von Mayerhofer und Přibram. Über den Übertritt anderer Zuckerarten (Rohrzucker, Galactose, Lävulose, Maltose) in den Harn Neugeborener liegen bis jetzt noch keine Untersuchungen vor.

4. Glucuronsäure. (Darmfäulnis.)

Der Harn gesunder Säuglinge besitzt nach Finizio und Mayerhofer keine Glucuronsäure; Finizio fand im Harne fiebernder Kinder unter 63 Fällen 39mal Glucuronsäure; auch Mayerhofer fand schon

bei geringen enteralen oder parenteralen Störungen eine positive Glucuronsäurereaktion; bei sehr schweren und lange dauernden Enteritiden ist nach Mayerhofer keine Regelmäßigkeit in der Glucuronsäureausscheidung zu konstatieren, was vielleicht auf ein Erschöpfungsstadium der Glucuronsäureausfuhr zurückzuführen ist. Die Glucuronsäure gilt im Harne Erwachsener als normaler Harnbestandteil; frei kommt sie nicht vor, sondern in Form von gepaarten Glucuronsäuren; auf der Gegenwart kleiner Mengen davon beruht die normale Linksdrehung des Harnes Erwachsener.

Die Glucuronsäure, eine Tetraoxyaldehydsäure, ist nach ihrer chemischen Abkunft ein Derivat der Glucose (O. Schmiedeberg und Hans Horst-Meyer). Der Beweis für die Richtigkeit dieser Ableitung wurde von Thierfelder durch die Überführung der Glucuronsäure in die d-Zuckersäure erbracht, ebenso durch ihre Synthese von der d-Zuckersäure aus (Emil Fischer und Piloty). Die folgenden Formelbilder versinnbildlichen die Verwandtschaft der drei Körper.

COH	COOH	COH
HCOH	HCOH	HCOH
HOCH	HOCH	HOCH
HCOH	HCOH	HCOH
HCOH	HCOH	HCOH
CH_2OH	COOH	COOH
d-Glucose	d-Zuckersäure	d-Glucuronsäure.

Ihre Paarung im tierischen Organismus besteht in einer esterartigen (glucosidartigen) Kuppelung mit verschiedenen hydroxylhaltigen Körpern, aus welchen Verbindungen die Säure selbst dargestellt werden kann. Hauptsächlich ist sie im Harn mit Phenol gepaart, zum kleineren Teil mit Skatol und Indol. Neben diesen physiologisch vorkommenden Paarlingen gibt es auch Paarlinge der verschiedensten Art mit Stoffen, die aus experimentellen oder therapeutischen Gründen dem tierischen Organismus einverleibt werden; es sind dies Verbindungen mit Aldehyden, Alkoholen, Phenolen, Ketonen und Kohlenwasserstoffen. (Eine Übersicht über die bisher bekannten gepaarten Glucuronsäuren ist in der deskriptiven Biochemie S. Fränkels gegeben.) Am bekanntesten ist die Paarung mit Campher und Chloral. — Ganz klar ist jedoch die Synthese durch den Tierkörper noch nicht. Die zunächstliegende Ableitung der Glucuronsäure aus der Glucose ist nämlich nicht ganz verständlich. Mit Recht fragen Emil Fischer und O. Piloty, warum denn die Oxydation an der primären Alkoholgruppe und nicht an der reaktionsfähigeren Aldehydgruppe vor sich geht; Emil Fischer nimmt deshalb an, daß nach Einführung der erwähnten zur Paarung geeigneten Stoffe intermediär mit dem Traubenzucker eine Verbindung entstehe, wodurch die reaktionsfähige Aldehydgruppe des Zuckers vor der Oxydation im Organismus beschützt werde. Durch Oxydation dieser intermediären Verbindung an der unbesetzten primären Alkoholgruppe könnte dann der Glucuronsäurepaarling entstehen. H. Thierfelder macht noch neben den bisher besprochenen Quellen der Glucuronsäurebildung (Kohlenhydrate, Glykogen) auf die Bildungsmöglichkeit aus Eiweiß aufmerksam, da nach seinen Versuchen an hungernden Kaninchen nach Einführung von Campher und Chloralhydrat im Harn die entsprechenden Paarlinge ausgeschieden werden. — Die von Schmiedeberg gefundene Glucuronsäurebildung aus Chondroitinschwefelsäure hat mehr theoretisches Interesse als Bedeutung für unsere Frage.

Die Glucuronsäure ist als Schutzstoff des Organismus gegen eingeführte oder im Körper entstandene giftige Stoffe anzusehen. Durch Kuppelung werden sie unschädlich gemacht und als Paarlinge ausgeschieden, ähnlich wie auch durch Glykokoll oder Schwefelsäure. Mayerhofer verwendet zum qualitativen Nachweis der Glucuronsäure im Säuglingsharne die G. Goldschmiedtsche α-Naphtholreaktion. Guido Goldschmiedt gibt an, daß Glucuronsäure und gepaarte Glucuronsäuren in

wässeriger Lösung auf Zusatz von alkoholischer a-Naphthollösung und konzentrierter Schwefelsäure eine tiefsmaragdgrüne Farbenreaktion liefern, die nach dem Autor auch für den Nachweis von Glucuronsäure im Harne anwendbar ist, wenn man die Gegenwart von Nitraten (ev. Nitriten) ausschließen kann, da Nitrite und Nitrate ebenfalls durch diese Reagenzien als grüne Farbenreaktion angezeigt werden. Salpetersäure läßt sich im menschlichen Harne auch noch in starken Verdünnungen sehr scharf durch die Diphenylaminreaktion nachweisen. Durch die Kombination beider Reaktionen hat Mayerhofer diese neue Reaktion zum Nachweis von Glucuronsäure im Säuglingsharne verwendet, indem bei negativer Nitratreaktion und positiver α-Naphtholreaktion die Gegenwart von Glucuronsäure erwiesen ist. Durch Kombination beider Reaktionen kann man deshalb bei negativer Diphenylaminreaktion und positiver α-Naphtholreaktion die Anwesenheit von Glucuronsäuren annehmen, weil nämlich bei Gegenwart von Nitraten in geringsten Konzentrationen eine schon merkliche Diphenylaminreaktion sich einstellt, während die störende α-Naphtholreaktion auf Nitrate (ebenfalls Grünfärbung) bei derartigen Konzentrationen noch nicht eintritt. In einer Mitteilung wurde vom Verfasser der Beweis erbracht, daß man durch diese sehr glücklich gelegenen Grenzen der Empfindlichkeit beider Reaktionen sogar in der Lage ist, bei schwacher Diphenylaminreaktion und starker α-Naphtholreaktion die Anwesenheit von Glucuronsäuren im Harne noch beweisen zu können; denn die Diphenylaminreaktion auf Nitrate ist ca. 10mal so empfindlich als die α-Naphtholreaktion (Grünfärbung) auf Nitrate, so daß die Nitrate durchaus nicht so störend wirken, wie es bei der ersten Überlegung erscheinen könnte.

Da die Nitrate des Harns durch die „Ammoniakgärung" des Nitrates nach einiger Zeit aus dem Harne verschwinden, ohne daß hierdurch die Glucuronsäurereaktion verschwindet, so ist auch durch diese Beobachtung eine weitere Anwendbarkeit des Goldschmiedtschen Reaktion gegeben.

G. Goldschmiedt schreibt die Ausführung seiner Reaktion folgendermaßen vor:

„½ bis 1 ccm Harn wird mit 2 Tropfen der üblichen α-Naphthollösung versetzt und mit 3 bis 4 ccm konzentrierter Schwefelsäure vorsichtig unterschichtet, oder noch besser, die mit Naphthol gemischte Harnportion sehr vorsichtig auf die Schwefelsäure fließen gelassen; an der Berührungsfläche der Schichten erscheint ein violetter Ring, der beim ruhigen Stehen nach der Harnseite an Breite zunimmt, während infolge Diffusion des Harns in die Schwefelsäure diese von der Grenzfläche aus nach unten sich grün färbt; manchmal sieht man auch dunkelgrüne Schlieren sich nach unten verbreiten. Mischt man dann die beiden Schichten, so wird die grüne Farbe verdeckt durch die dunkle Färbung, die, wie Udránszky auch schon wußte, der Harn auf Zusatz von Schwefelsäure allein annimmt."

Die Empfindlichkeit der Goldschmiedtschen Glucuronsäurereaktion ist eine sehr große. Besonders empfindlich wird diese grüne Farbenreaktion nach Verfasser bei Anwendung älterer Lösungen; Mayerhofer hat es vermieden, ganz frische α-Naphthollösungen anzuwenden.

Im Darme des normalen Brustkindes sind keinerlei Fäulnisvorgänge vorhanden; der Grund hierfür liegt einerseits in der schnellen Passage

der Nahrungsreste (Senator), anderseits in dem Umstande, daß Milch überhaupt der eigentlichen Fäulnis schwer unterliegt. Ebenso wie durch Kohlenhydratnahrung wird die Darmfäulnis auch durch einseitige Milchnahrung hintangehalten; nach Hirschler wird außerhalb wie innerhalb des tierischen Organismus die Bildung der entschiedensten Fäulnisprodukte, wie Indol, Phenol, Skatol und der Oxysäuren, speziell durch Milch (Lactate) herabgemindert, welcher Befund von Rovighi beim Trinken von Kefir (1 Proz. Milchsäure) in Tagesmengen von $1^1/_2$ Liter an der Hand der Ätherschwefelsäurebestimmung bestätigt worden ist. Auch Biernacki, Winternitz und Schmitz bringen ähnliche Befunde. Außerdem ist durch das Überwiegen der Gärungserreger (nach Escherich, Die Darmbakterien des Säuglings, 1886) hauptsächlich durch das Bacterium lactis aerogenes und das Bacterium coli communis, das Casein vor Fäulnis geschützt. Nach Bienstock kommt dem Bacterium coli und dem Bacterium lactis aerogenes eine direkt schwächende Wirkung auf die Fäulniserreger zu. Unter pathologischen Verhältnissen jedoch wird von der Mucosa des Darmes Schleim in erhöhtem Maße secerniert, welcher Darmschleim außerordentlich fäulnisfähig ist (Czerny, Steinitz). Daher findet man bei nur geringen Darmstörungen schon Anzeichen der Darmfäulnis in Form von gepaarten Glucuronsäuren im Harne. Im Verdauungstrakte des gesunden Neugeborenen kommt es unter Umständen zu einer üppigeren Entwicklung der normalen Bakterienflora und hierdurch zu einer — wie Jan Raczyński nachwies — gesteigerten Acidität des Darminhaltes; bei derartigen Zuständen ist der Schleimgehalt der Stühle oft ein derart hoher, daß man von „Darmkatarrh“ sprechen kann. Dieser Schleimgehalt kann wie auch die schlechte Ausnützung der Frauenmilch. von der erhöhten Acidität des Darminhaltes bei dem Zustande der Dyspepsia intestinalis acida lactatorum (Raczyński) stammen.

Auch die künstliche Ernährung bedingt an und für sich bereits eine gesteigerte Darmsekretion; in Übereinstimmung damit befindet sich der vom Verfasser erhobene Befund, daß die künstlich genährten Kinder auch bei gutem Gedeihen eine oft sehr starke Glucuronsäurereaktion zeigen. Auch das Vorkommen von Indican im Harne künstlich Genährter ist nichts Ungewöhnliches (St. Momidlowski u. a.).

Bisher hat man klinisch meist allein durch die Indicanreaktion die Darmfäulnis geschätzt, indem man — man kann wohl sagen fälschlich — annimmt, daß bei starker Darmfäulnis die Indicanreaktion ebenfalls stark positiv sein müsse. Dies trifft jedoch nur für ganz grobe Veränderungen im Zustande der Darmfäulnis zu, denn mittels der Indicanreaktion wird bloß die Indoxylschwefelsäure und die Indoxylglucuronsäure bestimmt. Die übrigen Ätherschwefelsäuren, die Phenyl-, Skatoxyl- und Kresylschwefelsäure sowie die entsprechenden gepaarten Glucuronsäuren bleiben unberücksichtigt. Eine allgemeine Bestimmung für alle Fäulnisprodukte ist überhaupt noch nicht gefunden, denn auch die nach dem Vorschlage Baumanns gewichtsanalytisch zu fassenden Ätherschwefelsäuren betreffen nur einen Teil der entstehenden Fäulnisprodukte, wobei wieder alle gepaarten Glucuronsäuren unberücksichtigt bleiben. Eine gesteigerte

Bildung von gepaarten Glucuronsäuren könnte die Entstehung der betreffenden Ätherschwefelsäuren herabsetzen, obgleich man die betreffenden Bedingungen noch nicht kennt.

In der richtigen Erwägung, daß irgendein Fäulnisprodukt einmal vikariierend für ein anderes eintreten könne, schlug Blumenthal vor, gleichzeitig mit den Ätherschwefelsäuren auch die flüchtigen Säuren des Harns zu bestimmen. Soldin führte diese Arbeit beim Säugling aus (siehe S. 597).

Einen anderen Indicator der Darmfäulnis wählte Bookmann in der Ehrlichschen Aldehydreaktion, die bei gesteigerter Darmfäulnis intensiver erschien als bei gesunden Brustkindern, bei denen sie manchmal auch vollständig fehlte. Trotzdem bleiben auch bei den genannten Detailarbeiten noch manche andere Zerfallsprodukte unberücksichtigt, wie die mit Glykokoll gepaarten Substanzen, nämlich die Benzoesäure, die Oxybenzoesäuren, die substituierten Benzoesäuren, die Phenylessigsäuren usw. Gerade der Säuglingsorganismus scheint eine Ausnahme zu bilden, indem auch bei klinisch erwiesener Darmfäulnis die Indolbildung sehr oft nicht über die der anderen Fäulnisprodukte so wie beim Erwachsenen prävaliert. Aber auch beim Erwachsenen gibt es Perioden, in denen bei wenig Indican die übrigen Ätherschwefelsäuren in erhöhtem Maße ausgeführt werden, so daß man bei alleiniger Ausführung der Indicanreaktion ein ganz falsches Bild von dem Zustande der Darmfäulnis erhielte. Vor längerer Zeit (1901) habe ich*) im Institute von Löbisch in Selbstversuchen gezeigt, daß auch bei Erwachsenen die Intensität der Indicanausscheidung durchaus nicht parallel mit der der übrigen Ätherschwefelsäuren geht. Ich erhielt in den Morgen- und Vormittagsstunden bei mir selbst während einer stets sehr starken Obermayerschen Indicanreaktion nur geringe Werte für die Ätherschwefelsäuren; in den Abend- und Nachtstunden waren die Verhältnisse umgekehrt, nämlich bei einer bis zum 10fachen erhöhten Menge an Ätherschwefelsäuren fehlte die Indicanreaktion gänzlich oder war nur spurenhaft. Wir sehen also, wie fehlerhaft es schon beim Erwachsenen ist, allein nach der Indicanreaktion den Grad der Darmfäulnis zu beurteilen. Beim Säugling ist es noch mißlicher; oft ist die Darmstörung schon sehr weit vorgeschritten, man verzeichnet täglich vermehrte, schleimige, oft faulig riechende Stühle, und die erwartete Indicanreaktion bleibt noch immer aus oder wird nur ganz schwach positiv.

Bezüglich der Darmfäulnis hatten wir also bis jetzt im Säuglingsalter keinen verläßlichen Indicator. Die Indicanreaktion läßt hierbei, wie erwähnt, fast regelmäßig im Stiche, da die Darmstörung schon weit vorgeschritten sein muß, wenn die Indicanreaktion positiv sein soll. Aber

---

*) Meine Zahlen lauten:

In je 100 ccm Harn Ätherschwefelsäuren als SO_3 berechnet:

Morgen und Vormittag:	Abend und Nacht:
0,0027 — starke Indicanreaktion	0,0213 — sehr schwache Indicanreaktion
0,0022 — starke Indicanreaktion	0,0127 — keine Indicanreaktion
0,0029 — starke Indicanreaktion	0,0148 — keine Indicanreaktion.

auch andere Autoren verzeichnen Unregelmäßigkeiten; so zählt Momidlowski bei 55 Indicanreaktionen an dyspeptischen Brustkindern 32 negative Indicanreaktionen; hingegen verzeichnet er wieder positive Indicanreaktionen bei gesunden Brustkindern, wobei er allerdings bei einem Teil dieser Säuglinge die Überfütterung nicht ausschließen kann. Während Momidlowski bei chronischer und akuter Gastroenteritis oft bedeutende Indicanurie fand, berichtet A. Mayer, daß bei einer größeren Anzahl atrophischer und darmkranker Säuglinge trotz genauester Untersuchung mit Hilfe der Obermayerschen Reaktion kein Indican im Harne konstatiert worden ist, obwohl bei einem Teile der Kinder schwere Fäulnisvorgänge im Darme sich abspielten. Besser, wenn auch nicht für den klinischen Schnellbetrieb geeignet, ist die Bestimmung der Phenolzahl. L. F. Meyer fand, daß die mittlere Phenolzahl des Urins beim künstlich genährten Säugling 13,28 mg gegen nur 4,19 mg beim gesunden Brustkinde beträgt. Auch seine Bestimmung der Ätherschwefelsäuren gibt ähnliche Resultate und stimmt mit den Befunden Freunds überein. Bei der oralen Einverleibung von Phenol, wobei die Ausscheidung als Ätherschwefelsäure studiert worden ist, ergab sich schon ein Manko an Phenylschwefelsäure, wobei L. F. Meyer auf die zweite entgiftende Substanz, nämlich auf die Glucuronsäure aufmerksam wird, und zwar mit Recht, denn Külz und G. Hoppe-Seyler haben ja nachgewiesen, daß Glucuronsäure vorgeschoben wird, wenn die Schwefelsäure erschöpft ist. F. Sterns Versuche ergaben außerdem, daß bisweilen nach Eingabe aromatischer Substanzen auch schon eine beträchtliche Steigerung der Glucuronsäuremengen erfolgt, wenn die präformierte Schwefelsäure noch nicht erschöpft ist. Außerdem berichtet Freund von Enteritisfällen mit meist chronischem Verlauf, in denen — einen Fall ausgenommen — eine Darmfäulnis mittels quantitativer Bestimmung der Ätherschwefelsäuren nicht konstatiert werden konnte. Es muß also an der Methode liegen, denn eine Darmfäulnis ist in solchen Fällen sicher vorhanden; diese Lücke füllt nun die Goldschmiedtsche Reaktion aus, wobei ihr noch der besondere Vorteil zukommt, daß sie gerade die initialen Abweichungen vom Normalen anzeigt. Der Wert der Goldschmiedtschen Reaktion liegt eben darin, daß sie das allererste Stadium der Darmfäulnis erkennen lehrt, in dem noch nicht Indican im Harne erscheint, sondern vielleicht bloß Skatoxyl- oder Phenylglucuronsäure. Dieses Stadium der Darmfäulnis blieb bisher in seinem Anfange unerkannt.

Auch das interessante Verhalten der gepaarten Glucuronsäuren gegen alkalische Kupferlösung bedarf noch der Erwähnung. Die gepaarten Glucuronsäuren reduzieren nicht direkt und sofort die Fehlingsche Lösung, sondern erst nach einiger Zeit. Ein ähnliches Verhalten zeigen fast alle Harne der dyspeptischen Brustkinder; beim Kochen der Fehlingschen Proben tritt keine Reduktion ein, sondern erst eine in einiger Zeit mehr oder weniger rasch folgende Nachreaktion, so daß man oft erstaunt ist, welche starke Reduktion manchmal erst nach einigen Stunden, manchmal aber schon nach 5 Minuten in der beim Kochen ursprünglich ganz unveränderten Fehlingschen oder Nylanderschen Probe eingetreten

ist. Nun hat Flückiger gezeigt, daß die reduzierende Eigenschaft des normalen Harns Erwachsener außer von seinem Gehalt an Harnsäure, Kreatinin und Zuckerspuren auch auf der Gegenwart gepaarter Glucuronsäure beruht. P. Mayer bestätigt die Anschauung. Die Reduktionskraft des normalen Harnes entspricht nach den Bestimmungen verschiedener Autoren einer 0,2- bis 0,3proz. Traubenzuckerlösung.

Wenn man die Harne, die gepaarte Glucuronsäure enthalten, mit Schwefelsäure kocht und somit durch Hydrolyse die Glucuronsäure selbst frei macht, so reduzieren derart vorbehandelte Harne Kupfer in alkalischer Lösung, denn die freie Säure reduziert schon in der Kälte. Die am meisten in Betracht kommenden gepaarten Glucuronsäuren reduzieren freilich erst nach ihrer Hydrolyse; allerdings können einzelne gepaarte Glucuronsäuren bei den Zuckerproben durch rasche Reduktion beim Kochen die Gegenwart von Zucker vortäuschen, so z. B. Urochloralsäure beim Kochen durch ¾ bis 1 Minute (vielleicht durch eine nicht glucosidische Bildungsform?).

Daß tatsächlich in der Praxis die angedeutete Irreführung möglich ist, beweist eine Mitteilung E. Abderhaldens aus jüngster Zeit (1913). Es handelte sich um ein 4jähriges, am Scharlach erkranktes Kind, dessen Harn (spez. Gewicht —1017) eine starke Reduktionskraft gegen die Fehlingsche und Nylandersche Lösung aufwies. Trotzdem fehlten Zuckerarten (auch Pentosen); dagegen fand sich neben viel Phenol und Indoxyl auch Glucuronsäure, auf welche Säure allein die Reduktion zu beziehen ist.

L. Langstein berichtet nach Versuchen von Schlutz über die Einwirkung des Camphers auf den Säugling, daß bei schweren Ernährungsstörungen die Ausscheidung der gepaarten Glucuronsäuren verzögert ist. Der normale Säuglingsorganismus besitzt jederzeit ausgiebige Mengen von Glucuronsäure zur Verfügung, um z. B. den in therapeutischen Dosen eingeführten Campher zu entgiften.

An der Hand der Goldschmiedtschen Reaktion könnte man nun zu der Ansicht hinneigen, daß durch jede Ernährungsstörung die bis dahin nicht vorhandene Glucuronsäureausfuhr eingeleitet wird, daß sie bei zunehmender Störung ebenfalls zunimmt, um bei den schwersten und lange dauernden Erkrankungen ihren Höhepunkt zu erreichen. Bei den diesen Krankheiten folgenden Inanitionszuständen ist die Glucuronsäure zuweilen erschöpft, so daß die theoretischen Bedenken von Langstein-Schlutz selbst gegen kleine Campherdosen bei Inanitionszuständen zu Recht bestehen. Es ist daher auch nicht verwunderlich, daß Hochsinger bei einem Säugling mit Brechdurchfall und Inanition im Anschlusse an kleine Campherdosen einen schweren Vergiftungszustand auftreten sah.

Nach diesen theoretischen und praktischen Erörterungen ist es am Platze, zu betonen, daß man vor Verabreichung von Campher an Säuglinge im Inanitionsstadium sich überzeugen soll, ob im Harne gepaarte Glucuronsäuren ausgeschieden werden oder nicht. Durch die Goldschmiedtsche Technik kann man sich in kürzester Zeit und durch nur wenige Tropfen Harn vor dem erwähnten üblen Zufall schützen.

Glucuronsäure im Neugeborenenharne. Mayerhofer erhielt zuweilen in den Harnen Neugeborener, manchmal sogar am 1. Lebenstage

noch vor der Verabreichung der ersten Nahrung, eine sehr starke Glucuronsäurereaktion. Über Darmfäulnis bei Neugeborenen noch vor der ersten Nahrung mit Krankheitserscheinungen (initiales Fieber, am Ende der Meconiumstühle stinkende schleimige Entleerungen) berichtet N. Berend; es steht also Mayerhofers Glucuronsäurebefund im Harne des 1. Lebenstages noch vor der Nahrungsaufnahme sowohl in Übereinstimmung mit der Beobachtung Momidlowskis wie auch mit der Berends. — Bis jetzt brachten wir den Glucuronsäurebefund in alleinige Beziehung zur Darmfäulnis; ob aber nicht doch noch eine andere Ursache der Glucuronsäureausfuhr besteht, könnte nur aus längerer Untersuchung des sofort nach der Geburt entnommenen Harns Neugeborener erschlossen werden.

5. **Indican** (Indoxylschwefelsäure).

Wir haben im vorangegangenen Kapitel schon gesehen, welch ein unverläßlicher Indicator das Indican für die Darmfäulnis darstellt.

Auch beim Erwachsenen wurde schon vor längerer Zeit durch die Analysen von Mayerhofer (1901) die alleinige Bestimmung des Harnindicans als unzuverlässig zur richtigen Beurteilung der Darmfäulnis gefunden; zu einem ähnlichen Befunde gelangte später Baumstark (1903). Bei den Säuglingen kann man zuweilen ebenfalls widersprechende Resultate erhalten, wenn man bloß die Harnindicanausscheidung allein berücksichtigt. Im allgemeinen fehlt das Indican im Harne gesunder Brustkinder (übereinstimmende Befunde von Hochsinger, Concetti, Senator, Soldin, Steffen und Zamfiresko), doch kann es schon bei geringer Verdauungsstörung oder Überfütterung positiv werden und anderseits wieder bei ausgesprochener Dyspepsie teilweise fehlen (Momidlowski), ja bei einer größeren Anzahl von atrophischen und darmkranken Säuglingen fehlt Indican trotz genauester Untersuchung mit der Obermayerschen Reaktion (A. Mayer und Gehlig). (Siehe das vorhergehende Kapitel.) Da man bei gesunden Kindern variable Indigozahlen erhält (Methode und Untersuchungen von Wang 1900) und kein bestimmtes Verhältnis zwischen Indigo und zwischen den Ätherschwefelsäuren gefunden wird, so muß man nach den bisherigen Mitteilungen den klinischen Wert der Indicanreaktion als sehr zweifelhaft bezeichnen.

Indican im Harne des Neugeborenen. Cruse berichtet, daß er im Harne des 2. Lebenstages mittels rauchender Salzsäure 3mal eine deutliche Indicanreaktion erhalten habe und einigemal auch sehr schwach ausgesprochene Reaktionen im Harne der nächsten Tage (1877). Später berichtete Momidlowski aus der Epsteinschen Klinik, daß er schon einige Stunden nach der Geburt bei darmgesunden Kindern unter 7 Fällen einmal eine intensiv positive Indicanreaktion und einmal einen rötlichen Chloroformauszug erhalten habe; außerdem erhielt er bei gesunden Brustkindern zwischen dem 10. und 12. Lebenstag einigemal intensive Indicanreaktionen, die jedoch schon am folgenden Tage bis auf Spuren oder vollkommen verschwanden. Jüngst berichtete Passini, daß er bei 1 bis 2 Tage alten Neugeborenen, die bloß ungezuckerten Tee erhalten haben, in manchen Fällen Indican im Harne nachweisen konnte. Leo

hingegen konnte bei neugeborenen Brustkindern Indican in den ersten 8 Tagen nicht nachweisen, doch fand auch er bei gesunden Brustkindern späterer Lebenszeit in geringen Mengen Harnindican.

Eine größere Untersuchung am Materiale Neugeborener verdanken wir v. Reuß, der ebenfalls bei Brustkindern im Harne der 1. Lebenswoche recht häufig und mitunter sehr intensiv eine positive Indicanreaktion fand, ohne daß klinisch irgendwelche pathologische Erscheinungen bestanden. v. Reuß fand Indican bei sehr gutem Gedeihen und mangelhafter Gewichtszunahme, bei reichlicher und knapper Nahrungsaufnahme, bei häufiger Stuhlentleerung und bei Neigung zu Obstipation. Die Indicanurie fehlt nach diesem Autor in der Regel am 1. Lebenstage, ist am 2. Tage selten und findet sich am häufigsten und stärksten am 3. und 4. Tage; aber auch während der folgenden Tage ist sie keine seltene Erscheinung. Dementjeff fand bei Verabreichung von Eiweißwasser an neugeborene Kindern unter 7 Fällen 3mal Indican im Harne. Wir haben nun zweierlei Möglichkeiten der Erklärung dieser Befunde. Vielleicht handelt es sich doch um frühe Fäulnisvorgänge im Meconium (Indol aus den Darmsekret) oder wir fassen die so frühe Entstehung des Indols als Folge eines abnormen Gewebezerfalles auf, wie ja manche Autoren eine starke Indicanreaktion mit Konsumptionskrankheiten des Kindesalters in Beziehung brachten (Finizio, Hochsinger bei Tuberkulose).

6. Phenole.

Einen anderen Indicator zur Beurteilung der Darmfäulnis bilden die Phenole, deren vermehrtes Vorkommen im Harne als Zeichen vermehrter Darmfäulnis aufgefaßt wird. In normalem Harne des Menschen und der Tiere kommen vorzugsweise Phenol, Parakresol und Brenzcatechin vor. Die Phenole werden nicht als solche, sondern der Hauptmenge nach als Ätherschwefelsäuren (Buliginsky 1866 und Hoppe-Seyler 1872) ausgeschieden und nur zum geringen Teile an Glucuronsäure gebunden ausgeführt. (Das Indoxyl schließt sich an die isocyclischen Phenole an.) Ein geringer Teil der aromatischen Oxysäuren ist an Schwefelsäure gebunden. Die im Harne auftretenden Phenole entstammen aber nur teilweise der Eiweißfäulnis im Darme, sondern können unter pathologischen Verhältnissen auch parenteral entstehen, ähnlich wie es auch beim Indican als wahrscheinlich angenommen wurde.

Im Harne der Neugeborenen fand man keine oder nur wenig Phenole (Senator u. a.), offenbar weil in der allerersten Zeit der Darminhalt der Neugeborenen steril ist (Escherich 1886 und Schild 1895) und somit keine Eiweißfäulnis aufweist. Als erster führte L. F. Meyer im Säuglingsharne quantitative Phenolbestimmungen aus. Er fand die niedrigsten Werte bei Brustkindern (4,19 mg als Mittelwert in der Tagesmenge); künstlich genährte haben viel höhere Werte (13,28 mg als Mittelwert in der Tagesmenge). Ähnliche Werte fand Soldin, nämlich 4,03 mg als niedrigsten Wert bei natürlicher Ernährung und 19,37 mg als Höchstwert bei Malzsuppenernährung. Bei einem hochgradigen Atrophiker fand L. F. Meyer außerdem noch eine sehr geringe Oxydationsfähigkeit

des Organismus gegen eingeführtes Phenol; auch können chronisch magendarmkranke Kinder eingeführtes Benzol weniger zu Phenol oxydieren als normale (Freund 1901).

7. Flüchtige Fettsäuren.

Jeder Harn enthält normalerweise flüchtige Fettsäure, doch ist ihre Quantität sehr gering (v. Jaksch, v. Rokitansky), nach R. v. Jaksch 0,008 bis 0,009 g pro Tag. Blumenfeld machte den Vorschlag, gleichzeitig mit den Ätherschwefelsäuren auch die flüchtigen Säuren als Maß für die Darmfäulnis zu verwenden. Für den Säuglingsharn angewendet, charakterisiert der Zahlenwert der flüchtigen Fettsäuren den Brustkinderharn als säurearmen, den Harn künstlich genährter als säurereichen. Nach M. Soldin scheiden nämlich Brustkinder (in 50 ccm Harn) bloß 9,7 aus (bezogen auf $^1/_{10}$ Normalflüssigkeit mit Phenolphthalein als Indikator) gegen die Durchschnittszahlen von 55,3 beim unnatürlich genährten Säugling. Wenn man Übereinstimmungen zwischen der klinischen und der chemischen Forschungsrichtung sucht, so möge hier betont werden, daß besonders Czerny der Hauptvertreter der Anschauung ist, daß die flüchtigen Säuren die Erreger der akuten Verdauungsstörungen sind. Hand in Hand mit dieser Theorie steht der Befund einer Vermehrung an flüchtigen Fettsäuren im Harne kranker und unnatürlich genährter Säuglinge.

8. Aminosäuren.

Wir wissen, daß auch im normalen Harne Aminosäuren enthalten sind. Mittelst verschiedener Methoden konnte die Aminosäurefraktion des im Harne vorhandenen Stickstoffs quantitativ bestimmt werden. Sie beträgt nach Pfaundler 4,88 Proz., nach Krüger-Schmidt 5 bis 6 Proz., nach Landau 2,89 Proz., nach Henriques und Sörensen ca. 2 Proz. des Gesamtstickstoffs. Auch Falk und Hesky fanden mittelst der Sörensenschen Formoltitration im Harne Erwachsener (gesund!) durchschnittlich 2 Proz.

Von den 17 in ihrer Konstitution vollkommen erkannten Aminosäuren sind bisher in normalen oder pathologischen Harnen nur Alanin, Arginin, Cystin, Glykokoll, Histidin, Leucin und Tyrosin nachgewiesen worden. In normalen Harnen erscheint jedoch mit Sicherheit bloß Glykokoll (Aminoessigsäure) nachgewiesen zu sein (Abderhalden und Schittenhelm). Die beim Säugling mittelst der Formaltitration gefundenen Aminosäurefraktion ist beträchtlich höher als beim Erwachsenen; die Verteilung des Stickstoffs erscheint also wesentlich verschoben. Doch fand Schlutz beim schwer ernährungsgestörten Säuglinge eine wesentlich größere Aminosäuremenge als beim leichterkrankten und gesunden. Die Aminosäurefraktion betrug nach diesem Autor beim gesunden Säugling 6,7 bis 8,5 Proz. des Gesamtstickstoffes.

Zu einem ähnlichen Resultate gelangten auch Hadlich und Grosser, nach denen der Aminosäurengehalt bei schwerer Enteritis erhöht ist. Nach den Anschauungen Finkelsteins ist bei der akuten alimentären Intoxi-

kation die Oxydationsfähigkeit des Organismus gestört, so daß er die vom Darme her zugeführten Aminosäuren nicht zu Ammoniak abbauen kann; die Befunde der höheren Aminosäurenwerte stehen also im Einklange mit der Finkelsteinschen Annahme. Samuely fand Glykokoll im Harne der Brustkinder der 1. Lebenswoche (14. bis 16. Tage). Auch nach v. Reuß kommt Glykokoll als normaler Harnbestandteil im Säuglingsalter vor. Aber unter den von v. Reuß mitgeteilten Fällen nimmt ein gesundes, 3 Wochen altes Brustkind bezüglich der Aminoessigsäureausscheidung den untersten Rang ein (0,02 Proz.), welche Zahl nur noch mit einem 7 Monate alten Liebigsuppenkind gemeinsam ist. Die übrigen Zahlen bei künstlich genährten Säuglingen sind beträchtlich höher (0,025 Proz., 0,05 Proz., 0,06 Proz.), bis 0,13 Proz. bei einem 5 Monate alten mit Kuhmilch ernährten Säugling. Außerdem berichten Langstein und Rietschel, daß sie auch aus größeren Mengen (4 ½ Liter) Sammelharn von Brustkindern nachweisbare Mengen von Glykokoll nicht darstellen konnten. Auf das Vorkommen von Glykokoll als Hippursäure (Benzoylglykokoll) machte S. Simon (1911) aufmerksam; in den ersten Tagen scheiden Neugeborene davon mehr aus als in den späteren Lebenstagen. S. Amberg und H. F. Helmholz berichten neuestens (1913), daß kranke Säuglinge anscheinend mehr Hippursäure im Harne ausführen als gesunde.

Sowohl in der Methodik der Bestimmung der Aminosäuren als auch in den Resultaten herrschen noch vielfache Kontroversen, so daß manche der hier mitgeteilten Befunde noch der Nachprüfung bedürfen; auch die Nomenklatur müßte revidiert und richtiggestellt werden (Friedrich Müller, Vogt usw.). Vom chemischen Standpunkte aus benötigt die Verwertung der Resultate der indirekten Methode besondere Vorsicht. Pfaundler fand mittels der indirekten Methode einen Reststickstoffquotienten von 12,1 Proz. Ähnliche Werte fanden auch L. F. Meyer und Rietschel.

Cystin kommt zuweilen im Harne in größerer Menge zur Ausscheidung. (Über Alkaptonurie siehe S. 607.)

Aminosäuren im Harne der Neugeborenen. An einem großen Materiale untersuchte v. Reuß den Harn des Neugeborenen auf Glykokoll. Nach der Methode von Falk und Hesky erhielt dieser Autor bei der Analyse von Mischharnen der ersten Lebenswochen folgende Zahlen (in Prozenten des Gesamtstickstoffs)

Tabelle V.

	NH_3N	Aminosäuren N
1. Tag	6,4	7,1
2. ,,	5,8	8,0
3. ,,	8,5	11,1
4. ,,	10,6	7,8
5. ,,	12,6	4,6
6. ,,	10,2	2,5
7. ,,	11,8	3,4
8. und 9. ,,	9,3	2,1

In der Tabelle von v. Reuß sehen wir ein allmähliches Ansteigen der Aminosäuren vom 1. bis 3. Lebenstage; dann sinkt die Menge der Aminosäure Tag für Tag. Nach S. Simon scheidet der Neugeborene in den ersten Lebenstagen sogar Polypeptide (noch verkettete Aminosäuren), bis zu 12 Proz. aus. Mit der Fähigkeit des Säuglingsorganismus, die Polypeptide in Aminosäuren abzubauen, steigt nach der Annahme Simons der Anteil an Aminosäurenstickstoff, wie dies ja auch die Tabelle von v. Reuß ganz einwandfrei zeigt.

Auch nach anderen Autoren erscheint das Glykokoll ubiquitär im Harne (Samuely); dieser Autor fand ebenfalls Glykokoll im Harne der Brustkinder der ersten Lebenswochen (14 bis 16 Tage). Der wichtige Befund von v. Reuß, daß Glykokoll auch während der allerersten Lebenszeit, also zu einer Zeit, wo die Nahrungsmengen noch minimal sind, zur Ausscheidung durch den Harn gelangt, kann als neuerlicher Beweis für seine intermediäre Abkunft aufgefaßt werden.

9. Harnstoff.

(Aminoameisensäureamid, Carbaminsäureamid, Carbamid.)

Der Harnstoff ist das hauptsächlichste Endprodukt des N-Stoffwechsels im Körper der Säugetiere. Die einzige Tatsache, die man bezüglich der oxydierenden Tätigkeit der Leber als bewiesen ansehen kann, ist die, daß der Harnstoff aus kohlensaurem Ammon in der Leber gebildet wird (Schröder, Salomon). Auf Grund der Kellerschen Versuche (1897) wissen wir nun, daß auch bei magendarmkranken Säuglingen diese Fähigkeit des Organismus, Ammonsalze in Harnstoff umzuwandeln, ungestört bleibt; doch hält es Camerer für wahrscheinlich, daß bei Magendarmkrankheiten der Säuglinge schwere Störungen der Leberfunktion vorliegen, die sekundär zur gesteigerten Bildung von Ammon führen, gegen welche Hypothese seinerzeit Langstein kritisch zu Felde zog.

Wie fast bei allen bisher besprochenen organischen und anorganischen Bestandteilen, so kann man auch bei der Harnstoffausscheidung im Säuglingsalter den leitenden Gedanken verfolgen, daß der Urin der gesunden Brustkinder unter allen Harnen daran am ärmsten erscheint. Schon die Mitteilungen von Pollak-Ultzmann aus dem Jahre 1869 berichten uns, daß der Harnstoffgehalt im 24stündigen Harne eines gesunden 5 Wochen alten Brustkindes bloß 1,410 g beträgt gegen 35 g (Kühne) beim gesunden Erwachsenen. Etwas später (1877) kam Cruse zu ähnlichem Resultate. Cruse fand bei den 1- bis 2monatigen, von je einer Amme gesäugten Kindern der Petersburger Findelanstalt die Menge des in 24 Stunden ausgeschiedenen Harnstoffes bei einem Säugling pro Kilo Körpergewicht wie 1 zu 1,4 bis 2,3 beim Erwachsenen. Nach Meyer und Rietschel verbrennen gesunde oder nur leichtkranke Säuglinge per os eingeführtes Glykokoll zu Harnstoff, während bei schwerster Intoxikation per os eingebrachtes Glykokoll nicht verbrannt werden kann, sondern als solches ausgeschieden wird. Man erkennt also daraus eine qualitative Störung im intermediären Stoffwechsel; als hierzu passender Befund möge noch der von Vogt erwähnt werden, der neuerdings über

erhebliche Verkleinerungen des Harnstoffquotienten bei gleichzeitiger Steigerung des Reststickstoffes (Aminosäuren) im Harne akut magendarmkranker Säuglinge berichtet hat.

Harnstoff im Harne des Neugeborenen. Die 24stündigen Harnstoffmengen schwanken beim Neugeborenen innerhalb weiter Grenzen. In der allerersten Zeit ist die Harnstoffmenge sehr gering und steigt absolut und relativ mit jedem Tage an. Vom 3. oder 4. Lebenstage an sinkt der Prozentgehalt an Harnstoff entsprechend der ansteigenden Harnflut. Die von Kotscharowski ausgeführten Analysen des Harnes von Brustkindern zeigten, daß am 20. Lebenstage die Harnstoffmengen 152,18 mg pro Kilo Gewicht und 2,99 pro Mille ausmacht; am 40. Tage 134,2 mg pro Kilo und 2,19 pro Mille, am 80. Tage 85,58 mg pro Kilo bzw. 1,86 pro Mille. Aus diesen Zahlen entnehmen wir, daß der Neugeborene sehr große Harnstoffmengen ausführt. Hofmeier sucht diese gesteigerte Harnstoffbildung durch den gesteigerten Verbrennungsprozeß des Gewebes und die beschleunigte Oxydation der Eiweißstoffe der Nahrung zu erklären; Hand in Hand damit ginge auch der sog. physiologische Gewichtsabfall. Doch wendet Czerny dagegen ein, daß die gesteigerte Harnstoffausscheidung zeitlich mit dem Tiefpunkte der Gewichtskurve nicht zusammenfällt; auch zeigt sich gerade in den Fällen mit großer Gewichtsabnahme nicht immer auch eine große Harnstoffausfuhr. Die Harnstoffausscheidung der ersten 6 Lebenstage ist aus folgender Tabelle ersichtlich:

Tabelle VI.

Autor	Harnstoffgehalt pro Mille Harn						Harnstoff in Milligrammen pro Kilo Körpergewicht					
	Tage						Tage					
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	1.	2.	3.	4.	5.	6.
Schiff	8.15	9,98	10,71	7,18	4,48	3,18	40,4	129,0	120,1	179,1	164,4	187,7
Reusing	6,96	8,77	11,4	8,94	7,53	6,36	18,9	85,5	173,0	165,0	257,0	288,0
Kotscharowski	10,47	10,87	5,54	3,25	3,47	3,0	53,08	98,19	131,03	138,87	193,7	200,51

Die Harnstoffsekretion beginnt schon intrauterin, wie es durch das Vorkommen von Harnstoff im Fruchtwasser erwiesen ist. Dohrn bestimmte in dem unmittelbar post partum entleerten Harne den Harnstoffgehalt in 10 Fällen zu 1,4 bis 8,3 pro Mille, im Mittel also zu 4,85 pro Mille. Nach Schiff ist der Harnstoffgehalt des Nachturins um etwas größer als der des Tagsurins; die spät abgenabelten Kinder scheiden weniger Harnstoff aus als die sofort abgenabelten Neugeborenen. Über den Antagonismus der Harnstoffausscheidung zur Chlornatriumausfuhr s. S. 577.

10. Harnsäure.

Nach älteren Beobachtungen erscheint auch die Harnsäure im Säuglingsharn absolut vermindert. Nach der Analyse Ultzmanns (1869) beträgt die Harnsäuremenge im 24stündigen Säuglingsharn 0,150 g gegen $1/2$ bis $3/4$ g des Erwachsenen. Doch ist beim Vergleiche des Verhältnisses zwischen Harnstoff und Harnsäure letztere im Säuglingsalter etwas ver-

mehrt, die Menge der überhaupt durch den Harn ausgeschiedenen stickstoffhältigen Bestandteile ist aber annähernd um das 6fache geringer als beim Erwachsenen, welche Verminderung schon von Jakobi (1877) durch die Gewichtszunahme des Säuglingsorganismus und seine Proteinanbildung erklärt wurde. Die Harnsäure kann nach den neuen chemischen Forschungen und Hypothesen als eine von den Endprodukten des Nucleoproteinstoffwechsels angesehen werden; sie bildet den einzigen Anhaltspunkt für einen Rückschluß auf den Stoffwechsel dieser Stoffe. Leider sind jedoch die Arbeiten, die sich auf das Säuglingsalter beziehen, sehr spärlich. Camerer stellte an zwei älteren Brustkindern zwei nur kurz dauernde Versuche an, und Bendix bestimmte (1896) gelegentlich eines Versuches bei einem künstlich ernährten Kinde an einem Tage die Harnsäureausscheidung. Erst Orgler führte (1908) systematische Bestimmungen von Harnsäure im Säuglingsalter aus und fand die bemerkenswerte Tatsache, daß bei natürlicher Ernährung bedeutend weniger Harnsäure und Purinkörper ausgeschieden werden als bei künstlicher. Bei künstlicher Ernährung steigt die Harnsäureausscheidung um 54 Proz., die der Purinkörper um 79 Proz.; bei anderen Versuchen schwanken diese Zahlen zwischen 33 Proz. bzw. 28 Proz., 50 Proz. bzw. 40 Proz. und 99 Proz. bzw. 82 Proz. Die Menge des zugeführten Eiweißes hatte keinen Einfluß auf die Harnsäure- und Purinkörperausscheidung. Vermehrte Zufuhr von Kohlenhydraten drückte die Harnsäureausscheidung herab, welcher Befund ein Analogen beim Erwachsenen besitzt (Kauffmann und Mohr). Auch wechselt die Harnsäureausscheidung des Kindes nach seinem Lebensalter. Aus der tabellarischen Zusammenstellung von Gundobin entnimmt man, daß die 24stündige Harnmenge ziemlich gleichmäßig mit dem Ansteigen des Alters zunimmt. Auf den ersten Lebensmonat bezogen, scheidet ein 3monatiges Kind ca. $^1/_3$ mehr, ein 3- bis 6monatiges doppelt so viel, ein Säugling jenseits des ersten Halbjahres mehr wie doppelt so viel Harnsäure in 24 Stunden aus; diese Steigerung setzt sich weiter fort, so daß ein Kind im 2. Lebensjahre über 3mal, im 10. mehr als 7mal und im 12. 10mal soviel Harnsäure ausscheidet als im 1. Lebensmonate. Auch das durchschnittliche pro Kilo ausgeschiedene Quantum Harnsäure nimmt mit dem Alter, soweit das Säuglingsalter und das frühe Kindesalter reicht, zu. Eine Übersicht über diese besprochenen Verhältnisse möge folgende, aus Gundobins Zahlen zusammengestellte Tabelle gewähren.

Tabelle VII.

Lebensalter	Durchschnittl. 24 stünd. Harnsäurequantum	Durchschnittlich pro Kilo berechnete Harnsäuremenge in 24 Stunden
12 bis 30 Tage	0,0784	0,0171
30 Tage bis 3 Monate	0,1078	0,0202
3 bis 6 Monate	0,1513	0,0224
6 bis 12 Monate	0,1647	0,0198
1 bis 2 Jahre	0,2603	0,0278
9 bis 10 Jahre	0,5682	0,0209
11 bis 12 Jahre	0,7065	0,0234

Harnsäure im Harne des Neugeborenen. Die verstärkte Harnsäurebildung ist beim Neugeborenen eine gewöhnliche Erscheinung und weist unter anderem auf eine noch schwache Funktion der Organe und Gewebe hin. Man könnte an einen Zustand verminderten Oxydationsvermögens denken. Ein französischer Autor (Policard, 1912) glaubt auf Grund seiner histologischen Befunde, die er in der Niere des Foetus kurz vor oder beim Neugeborenen kurz nach der Geburt erhob, daß die Niere für den Foetus ein Organ der Aufstapelung für verschiedene Stoffe sei. — Der harnsaure Infarkt im Urin der Neugeborenen besteht hauptsächlich aus freien oder aus mit Uraten inkrustierten Cylindern; außerdem findet man Uratstäbchen oder radial gestreifte Uratkügelchen, Krystalle von Harnsäure, harnsaurem Natrium und oxalsaurem Kalk. Nach Flensburg trifft man die Infarkte im Harne am häufigsten 18 bis 48 Stunden nach der Geburt. Bezüglich der Ätiologie wird von Hodann (1855) angegeben, daß eine lange Geburt das Auftreten des Infarkts begünstigt; außerdem haben Neugeborene mit Ikterus neben einer stärkeren Harnstoffausscheidung auch eine stärker und länger andauernde Ausscheidung von Harnsäure als jene Kinder, die keinen Ikterus haben Hofmeier (1882); auch schwache Kinder, deren Körpergewicht weniger als 3000 g beträgt, weisen einen höheren Prozentsatz von Infarkten auf (Ssumzoff 1912, zitiert nach Gundobin).

Die Harnsäureausscheidung ist in der 1. Lebenswoche mit Ausnahme des 3. Tages, quantitativ ziemlich konstant. Reusing gibt folgende Durchschnittszahlen für die absoluten in den ersten Tagen ausgeschiedenen Harnsäuremengen.

Tabelle VIII.

1. Tag	0,0410	Harnsäure in Gramm.
2. ,,	0,0411	,, ,, ,,
3. ,,	0,0831	,, ,, ,,
4. ,,	0,0395	,, ,, ,,
5. ,,	0,0566	,, ,, ,,
6. ,,	0,0463	,, ,, ,,
7. ,,	0,0373	,, ,, ,,

Nach Sjöquist ist die Harnsäureausscheidung vor und insbesondere während der sogenannten Infarktperiode von einem höheren Werte als selbst beim Erwachsenen. Das Verhältnis der Harnsäure zu Harnstoff betrug:

vor dem Infarkt	1: 6,77
während des Infarktes . .	1: 6,42
nach dem Infarkte . . .	1:17,1

Reusing erhielt nachfolgende Verhältniszahlen für das Verhältnis von — Ur zu + Ur:

1. Tag	1: 1,5	5. Tag	1:13,9
2. ,, ...	1: 6,5	6. ,, ...	1:17,1
3. ,, ...	1: 6,5	7. ,, ...	1:21,9
4. ,, ...	1:12,8		

Auch die neuen sorgfältigen Untersuchungen von O. M. Schloß und Crawford (1911) ergaben ähnliche Resultate. Diese beiden Autoren fanden die Harnsäureausscheidung der Neugeborenen relativ und absolut hoch, am höchsten ist sie während der ersten 3 Lebenstage; dann nimmt sie ab. In den Fällen, in denen die Nabelschnur spät abgebunden wurde, war die Ausscheidung am 2. und 3. Tag größer als in jenen Fällen, bei denen die Nabelschnur sofort nach der Geburt abgebunden wurde. Die Menge der mit dem Colostrum eingeführten Purinsubstanzen ist zu klein, um allein die Größe der Harnsäureausscheidung zu erklären. Die Leukocytenzahl steht in den ersten Lebenstagen im umgekehrten Verhältnis zur Harnsäureausscheidung. Niemann (1910) fand folgende Zahlen:

Tabelle IX.

Tag	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
Ur	Spur	20,21	**79,67**	**99,07**	57,53	44,56	22,23	29,70	40,50	32,70 mg
Ur		0,09	**0,15**	0,08	0,04	0,04	0,02	0,03	0,04	0,03 %
Purinbasen	Spur	1,73	**52,92**	6,83	2,50	6,81	4,56	Spur	Spur	Spur mg

Nach dieser Tabelle ist also die Ausscheidung der Harnsäure auch am 3. bis 4. Tage am höchsten und sinkt dann allmählich auf niedrigere Werte, die vom 6. Lebenstage an auf das Niveau von 30 bis 45 mg täglich sich einstellen. Birk, der bei einer größeren Anzahl von Kindern der 1. Lebenswoche den Harnsäuregehalt des Harnes untersuchte, erhielt Werte, die innerhalb ziemlich weiter Grenzen schwanken, ohne daß diese Zahlen nach den einzelnen Tagen ein regelmäßiges Ansteigen und Abfallen erkennen lassen. Nebenbei sei erwähnt, daß Birk bei künstlicher Ernährung rund die Hälfte des eingeführten Stickstoffs im Harne wieder verausgabt fand, während bei natürlicher Ernährung nur $^1/_6$ bis $^1/_7$ ausgeschieden wird. Dieses Merkmal und noch andere Unterschiede zwischen künstlich und natürlich genährten Neugeborenen lassen sich auch ins weitere Säuglingsalter verfolgen, wie Mayerhofer durch die Permanganatzahlen, durch die Schwefelsäurereaktion und durch die Glucuronsäure- sowie Nitratreaktion zeigen konnte.

Auch Simon fand ähnlich wie Birk keine Regelmäßigkeit in der Harnsäureausscheidung Neugeborener; doch zeigte sich nach Simon in den ersten Lebenstagen eine außerordentlich große Gesamtstickstoffausfuhr, worauf schon Langstein und Niemann, Steinitz und Weigert hingewiesen haben.

Im Anschluß an die Harnsäure möge noch erwähnt werden, daß Niemann parallel mit der starken Harnsäureausscheidung am 3. und 4. Lebenstage auch einen sehr hohen Basenwert konstatierte. Dagegen konnte Birk bei täglichen Harnuntersuchungen in keinem Falle Purinbasen nachweisen. Erst bei der Untersuchung größerer Mengen Sammelharns von 5 bis 7 Tagen erhielt er ein positives Resultat; die von ihm in 9 Fällen ermittelten Durchschnittswerte schwanken zwischen 0.19 und 0,76 mg. Er schließt aus diesen Zahlen auf ein nur spurweises Vorkommen von Purinbasen im 24stündigen Harn des Neugeborenen.

Es erübrigt noch, zu bemerken, daß ein der Harnsäure chemisch nahestehender Körper, das Allantoin, im Urin des Neugeborenen gefunden wurde. Eine Reihe von Autoren nimmt die Gegenwart von Allantoin im Säuglingsharne an (Prout, Gusserow, Minkowski). Vogt glaubt, daß es sich nur um ganz geringe Mengen handeln dürfte. Doch bedürften speziell die älteren Angaben einer erneuten Nachprüfung an einem größeren Material, da wir durch Wiechowski über eine bessere Bestimmungsmethode des Allantoins verfügen. Auch nach Schittenhelm und Wiener sowie nach Simon, die schon mit der Methode von Wiechowski arbeiteten, fehlt Allantoin im Neugeborenenharn oder kommt höchstens in geringen Spuren vor.

11. Acetonkörper.

(Aceton, Acetessigsäure, Oxybuttersäure.)

Die Acetonkörperausscheidung im Harne gesunder und kranker Säuglinge ist erst seit kurzem intensiver studiert worden. Die Acetonkörper werden bei Hunger (Inanition) und bei jeder Beeinträchtigung des Kohlenhydratstoffwechsels ausgeschieden. Besonders geneigt zur Acetonurie sind Kinder (v. Jaksch, Schrack). Langstein und L. F. Meyer machten uns neuerdings auf diese Eigenheit des Kindesalters aufmerksam und stellten fest, daß die Acetonausscheidung bei Kindern mit Kohlenhydratkarenz größer als beim Erwachsenen ist. Eine diagnostische Bedeutung besitzt jedoch dieses Sympton nicht (L. F. Meyer).

Aschenheim zeigt uns außerdem, daß es manchesmal bei Lymphatikern im Säuglingsalter zur Acetonurie kommt, ohne daß sich ein Grund hierfür ausfindig machen läßt. Die allgemeine Ausscheidung der Acetonkörper beim kindlichen Organismus gewinnt noch an Bedeutung, wenn wir uns überlegen, daß die Ausfuhr der Acetonkörper nach Langstein-Meyer bei jungen Kindern nur zum geringeren Teile durch den Harn und zum größeren Teile durch die Atemluft erfolgt.

Acetonkörper im Harne des Neugeborenen. Auch bei Neugeborenen tritt diese Neigung zur Acetonausscheidung hervor. Recht häufig findet man bei knapp oder gar unterernährten Neugeborenen nachweisbare Mengen von Aceton im Harne; dieser geringen Acetonurie kommt auch im Neugeborenenalter nur eine symptomatische Bedeutung zu. Stärkere Acetonkörperauscheidung, insbesondere von Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure wurde bei Neugeborenen noch nicht häufig beobachtet.

12. Diazokörper.

Über die Diazoreaktion im Säuglingsalter sind nur spärliche Untersuchungen angestellt worden. So berichtet Umikoff (1898), daß die Diazoreaktion niemals im normalen Harne des Säuglings auftritt; sie ist und bleibt auch im Säuglingsalter nur dem pathologischen Harne eigentümlich. Die Diazoreaktion ist um so stärker, je schwerer der betreffende Säugling von einer Infektionskrankheit (Erysipel oder Masern) befallen ist. Ganz abgesehen von der Art der Erkrankung wird in der Mehrzahl der Fälle die Diazoreaktion 1 oder 2 Tage vor dem Tode positiv.

13. Kreatin und Kreatinin.

Kreatinin, sonst mit Sicherheit als konstanter Bestandteil des menschlichen Harnes nachgewiesen, soll nach einigen Autoren im Säuglingsharne nicht vorkommen (Hammarsten). Auch Rietschel vermißte diesen Stoff im Harne gesunder mit Milch ernährter Säuglinge; doch dürfte dieser negative Befund seine Ursache in der Methode haben, wie die Nachprüfungen durch Amberg und W. P. Morril sowie durch R. Funaro ergeben haben. Im eingeengten Säuglingsharn ist Kreatinin stets nachweisbar und läßt sich mit Hilfe des Folinschen Verfahrens auch quantitativ bestimmen. Amberg und W. P. Morril fanden in der 24stündigen Harnmenge mehrerer Kinder im Alter von 7 bis 14 Tagen 2,56 bis 3,6 Proz. des gesamten Stickstoffs als Kreatinin. R. Funaro fand für die tägliche Kreatininausscheidung Werte von 17,25 bis 160 mg. Auch Sedgwick findet Kreatin und Kreatinin als ubiquitären Körper (1910). Nach Simon (1911) besitzen die mit Frauenmilch ernährten Neugeborenen im Harne Kreatinin, das 10 Proz. und darüber vom Gesamt-N ausmachen soll.

14. Organischer Phosphor.

Ausgedehnte Studien über die organischen Phosphorverbindungen im Säuglingsharn verdanken wir A. Keller; nach diesem Autor scheidet das gesunde Kind im Verhältnis zum Körpergewichte mehr organischen Phosphor aus als der Erwachsene. Die Größe der Ausscheidung des organischen Phosphors ist bis zu einem gewissen Grade von der Art der Nahrung abhängig; auch hier tritt der Umstand zutage, daß bei Frauenmilchnahrung der Stoffwechsel vollkommener ist als bei Kuhmilch, indem die Brustkinder weniger organischen Phosphor im Harne ausscheiden als die mit Kuhmilch genährten Säuglinge. Bei gleicher Ernährung scheidet das kranke Kind in der Regel weniger organischen Phosphor aus als das gesunde; dieser Umstand weist nach Keller darauf hin, daß jene Verbindungen wenigstens teilweise aus einer anderen Quelle als aus der Nahrung stammen. Alle diese Befunde können wir jedoch nicht recht verwerten, solange wir nicht wissen, welcher Art und welcher chemischen Konstitution die in Rede stehenden organischen Phosphorverbindungen sind.

15. Organisches Chlor.

Siehe Seite 576.

16. Harnfarbe.

Die Harnfarbe der gesunden Brustkinder wird schon von alten klinischen Beobachtern als sehr licht bezeichnet. O. Pollak (1869) vergleicht die Harnfarbe mit der Farbe eines stark gewässerten Weines und spricht von einem verminderten Gehalte an Urophain und Uroxanthin. In Übereinstimmung mit Pollak bezeichnet auch Cruse (1877) die Farbe des Säuglingsharnes als blaßstrohgelb (Nr. 1 der Vogelschen Farbenskala) oder zuweilen sogar als farblos.

a) Gallenfarbstoffe. Ältere Autoren betonen, daß in den Nieren ikterischer Neugeborener Farbstoff enthalten ist; später wurde ein Farbstoff auch im Urine des ikterischen Säuglings beschrieben. Parrot und Robin (1879) studierten besonders die Pigmentbestandteile des Harnes ikterischer Neugeborener (Masses jaunes siehe S. 619). Cruse gelang es, gelösten Gallenfarbstoff im Harne ikterischer Säuglinge, deren Conjunctiven gelbe Verfärbung aufwiesen, aufzufinden. Er extrahierte eine größere Portion Harn (10- bis 12stündige Menge) mit Chloroform, brachte von diesem Chloroformextrakte beiläufig 10 Tropfen auf eine Porzellanplatte, ließ dann seitlich einige Tropfen Salpetersäure (salpetrigsäurehaltig) hinzufließen, worauf an der Berührungsstelle die für die Gmelinsche Probe charakteristische Grünfärbung eintrat. In Fällen von sehr geringem Ikterus wurde der Chloroformauszug verdampft, und mit dem Rückstande die Gmelinsche Reaktion angestellt; auch mikrochemisch gelang es, Gallenfarbstoff nachzuweisen. Cruse fand, daß der gelöste Gallenfarbstoff etwas später als der körnige im Harne auftritt und früher als der körnige verschwindet. Diese Cruseschen Angaben wurden später von Halberstam (1885) bestätigt; ebenso fand Unger (1912) bei starkem Icterus neonatorum nach der mitgeteilten Cruseschen Methode stets gelösten Gallenfarbstoff. Biffi und Galli fanden (1908) bei Blut- und Harnuntersuchungen an Säuglingen, daß im Blute immer, im Harne fast immer Bilirubin vorhanden ist; nach dem 2. Lebensmonate wird der Bilirubinbefund im Harne negativ; gelöstes Bilirubin findet man außer beim Icterus neonatorum auch nach Blutungen oder bei septischen Erkrankungen des Neugeborenen. Über Gallenfarbstoffe im Harne von Säuglingen mit Cystitis: siehe Rach und v. Reuß, S. 619.

b) Urobilin. Urobilin fehlt nach Giarré im Harne gesunder Brustkinder; auch sein Chromogen, das Urobilinogen, ist nicht vorhanden. Dieser Mangel wurde von Langstein, Bookmann und Soldin festgestellt. Nach Bookmann kommt hingegen das Urobilinogen im Harne künstlich genährter Kinder fast immer vor. Bei Magendarmaffektionen der Säuglinge gelangt nach Langstein Urobilinogen in vermehrter Menge zur Ausscheidung besonders bei weißen Stühlen. Der Säugling scheint weniger die Fähigkeit zur Urobilinbildung zu besitzen als der Erwachsene. Für diese Annahme findet man bei Rach und v. Reuß eine Stütze; aus ihren Studien über die Urobilinurie bei Scharlach und Masern fand ich wenigstens bei ihren Fällen, die entweder Säuglinge sind oder dem Säuglingsalter noch nahestehen (bis 16 Monate), daß diese jungen Kinder keine oder nur eine geringe Urobilinurie aufweisen, während die älteren Kinder meistens und ganz beträchtlich besonders bei Scharlach Urobilin im Harne ausscheiden.

Farbstoffe im Harne des Neugeborenen. Die Reduktionsprodukte des Gallenfarbstoffes, das Urobilin und das Urobilinogen, findet man entsprechend der Seltenheit von Reduktionsprozessen im Darmkanale des neugeborenen Brustkindes auch nur ausnahmsweise im Urin. Doch gelang es v. Reuß einige Male, im Harne von Säuglingen der 1. Lebens-

woche eine deutliche Urobilinurie nachzuweisen bei gleichzeitigem Auftreten reduzierter Farbstoffe in den Faeces.

c) Seltene Farbstoffe. Der Farbstoff von dem Harne beigemengtem Blute wird manchmal ausgelaugt und so verändert, daß in seltenen Fällen der Harn fast tintenschwarze Färbung annimmt, wie uns A. Epstein (1876) einige hierhergehörige Fälle bei Neugeborenen berichtet. Die Hämoglobinurie bei Sepsis ist gleichfalls hier zu erwähnen. Auch die Alkaptonurie wird im Säuglingsalter beobachtet, da diese Stoffwechselanomalie angeboren zu sein pflegt (Garrod, Erich Meyer). Bei der Alkaptonurie wird eine Aminosäure, ein Derivat der aromatischen Gruppe des Eiweißmoleküls, das Alkapton (Dioxyphenylessigsäure oder Homogentisinsäure) ausgeschieden. Ein Alkapton enthaltender Harn besitzt die auffallende tinktorielle Eigenschaft, sich an der Luft zu schwärzen, was durch Alkalizusatz beschleunigt werden kann. Bei Säuglingen mit dieser Stoffwechselanomalie bemerkt man, daß die mit Harn benäßten Windeln an der Luft schwarze Flecken bekommen. Zu bemerken wäre noch, daß der Alkaptonharn die Eigenschaft hat, die alkalischen Kupferlösungen zu reduzieren (Boedeker, 1861). Über die Literatur der Alkaptonurie siehe bei Pinkussohn (Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheilk. 8).

17. Eiweiß.

Wegen der schwierigen Materialbeschaffung hat man früher auch die einfache Prüfung auf Eiweiß im Säuglingsharn vernachlässigt, und zwar mit Unrecht, denn im Harne kranker Säuglinge kommt Eiweiß sehr häufig vor, wenn auch die Säuglingsnephritis oft ohne auffällige Symptome verläuft. Im Jahre 1870 fand Kjelberg in 46,85 Proz. der Fälle von „Darmkatarrh" Eiweiß, Cylinder und Rundzellen im Harne, welcher Befund in der Folge von einer großen Anzahl Autoren bestätigt worden ist (Baginski, Bernhard und Felsenthal, Czerny und Moser, Epstein, Heubner, Hirschsprung, Hoffsten, Hohlfeld, Parrot, v. Widerhofer). Epstein hat schon längst betont, daß die Albuminurie ein Hauptsymptom der Cholera infantum ist; er gibt genau an, daß die Albuminurie schon 24 bis 28 Stunden nach Eintritt der Durchfälle eintritt, mit der nun einsetzenden Harnverminderung zunimmt und mit der vollen Ausbildung des Krankheitsbildes ebenfalls ihre höchsten Grade erreicht. Finkelstein gebrauchte später die Albuminurie zur Charakterisierung der „Intoxikation".

a) Die alimentäre Albuminurie. Bisher hat man aber die Ätiologie der Albuminurie im Säuglingsalter allzusehr einseitig bloß in der Nephritis, i. e. in der Entzündung der Nieren, gesucht. Erst in allerjüngster Zeit hat man wieder die Frage der alimentären „Albuminurie" aufgeworfen und hat versucht, manche neue Probleme aufzustellen und zu lösen. Ein Teil der Autoren, die sich mit der „alimentären Albuminurie" beschäftigten, dachte eigentlich ausschließlich an eine Insuffizienz der Nieren und nicht an die primäre, pathologisch erhöhte Permeablität der Darmwand. Die Arbeiten, die sich bloß mit dem grobchemischen Nachweis von Albumin im Harne nach Eiweißverfütterung beschäftigen, beweisen für unsere

Frage eigentlich sehr wenig, da über die Natur des Eiweißkörpers nichts ausgesagt wird. So berichtete Claude Bernard (1839), daß durch reichlichen Genuß von Eiweiß, besonders Hühnereiweiß, bei Gesunden wie auch bei Nierenkranken eine Eiweißausscheidung oder eine Zunahme einer bestandenen Albuminurie veranlaßt werden kann. Diese Eiweißausscheidung wurde von einer Anzahl Forscher auf das überreichlich genossene Eiweiß bezogen (Claude Bernard, später Neumeister, Ponfick, Ott, Prior, Senator u. a.). Doch können auch jene Autoren, die auf Grund ihrer Untersuchungen zu einer Negation der alimentären Albuminurie kommen (Stokvis, Oertel, v. Noorden u. a.) nicht mit Sicherheit die Möglichkeit einer echten „alimentären Albuminurie" ausschließen, da kleine und kleinste Eiweißmengen im Harne sich leicht den üblichen chemischen Methoden entziehen können. Hamburger z. B. konnte per os eingeführtes Hühnereiweiß nur im Blute, nicht aber im Harne nachweisen, weil — nach seiner plausiblen Vermutung — die Menge im Blute so gering war, daß chemisch nachweisbare Eiweißmengen im Harne nicht erscheinen konnten. Durch die quantitativ feineren, auch über die Natur des ausgeschiedenen Eiweißes Aufschluß gebenden, biologischen Methoden fand Ascoli bei Gesunden nach größeren Dosen von Eiereiweiß eine Albuminurie von Eiereiweiß, bei Nierenkranken jedoch schon nach geringerer Menge. Inouye bestätigt teilweise diese Befunde Ascolis. Vor kurzem fand dagegen Krasnogorski, daß bei der Albuminurie der Säuglinge das durch die Nieren ausgeschiedene Eiweiß nicht direkt aus der Nahrung stammt, sondern ausschließlich menschliches, arteigenes Eiweiß sei; dieser negative Befund kann aber durch die Versuchsanordnung Krasnogorskis erklärt werden, der mit einem Lactoserum die Existenz von Kuhmilcheiweiß im Harne ernährungskranker Säuglinge finden wollte. Es ist aber bisher noch nicht gelungen, ein kräftig wirkendes Lactoserum herzustellen.

Bei dieser Gelegenheit mögen die interessanten Berichte Benjamins und Kastners erwähnt werden, die die Albuminurie beim ernährungsgestörten Säugling als von der Nahrungsaufnahme abhängig erkannten. Diese Autoren ließen einen ernährungskranken Säugling eine gewisse Nahrung im Laufe der ersten 12 Stunden in regelmäßigen Abständen reichen, worauf in den folgenden 12 Stunden mit Saccharin versüßtes Wasser in derselben Menge und in denselben zeitlichen Zwischenräumen gegeben wurde. Bei dieser 20 mal angewandten Versuchsanordnung verschwand 6 mal eine vorher vorhandene Albuminurie völlig, 13 mal trat eine wesentliche Verringerung des Harneiweißes ein, während nur einmal der Effekt ausblieb. 1 bis 2 Stunden nach erneuerter Nahrungszufuhr erreichte die Eiweißausscheidung wieder ihre frühere Höhe; auch bei raschem Übergang von einer Ernährungsweise zur anderen verstärkte sich gelegentlich die Albuminurie. Der Vergleich mit der alimentären Zuckerausscheidung nach längerer Hungerdiät (Rietschel) und mit der alimentären Zunahme an Permanganat reduzierenden Stoffen ebenfalls auf die erste Nahrungsdarreichung nach Hungerdiät (Mayerhofer) liegt nahe; die entsprechenden Untersuchungen müßten allerdings nochmals angestellt werden, etwa in der Weise, wie Lust sie in ähnlicher

Fragestellung angestellt hat. Trotz dieser und vieler anderer Bemühungen ist es eigentlich zuerst Ganghofner und Langer gelungen, zu zeigen, daß der Magendarmkanal neugeborener Tiere artfremdes Eiweiß (Hühner- und Rindereiweiß) in jenen Mengen passieren läßt, die sich mit Hilfe der präcipitierenden Sera nachweisen lassen. Bei physiologischen Dosen konnte dieser Übergang nur bis zum beiläufig 8. Lebenstage beobachtet werden; später fand er nur dann statt, wenn entweder der Verdauungskanal durch allzugroße Gaben artfremden Eiweißes gereizt wurde oder wenn die Magendarmschleimhaut vorher durch chemische Mittel hyperämisiert worden war.

Daß die akut entzündete Darmmembran für natives Eiweiß durchgängig wird, bewies außerdem K. Kassowitz (1912) durch schöne Tierexperimente; es gelang ihm, bei 8 von 11 mittels Podophyllin enteritisch gemachten Hunden, die mit Kuhmilch ernährt wurden, mittels einer Injektion einer ½proz. Caseinlösung eine deutliche Überempfindlichkeit nachzuweisen, die bei darmgesunden Kontrolltieren nicht gefunden werden konnte. Bei älteren Kindern fand jüngst (1913) Hayarski im Gegensatze zu Krasnogorski, daß in nicht seltenen Fällen von Albuminurie aus der Nahrung stammendes Eiweiß von dem Darme in die Blutbahn übertreten, das Nierenfilter passieren und unverändert im Harn erscheinen kann.

Alle früheren einschlägigen Untersuchungen (Römer, Salge, Ganghofner und Langer, Hamburger und Sperk, Moro, Uffenheimer, ferner Hamburger und Monti, Sternberg) über die Durchlässigkeit der Darmwand für Eiweißkörper, Bakterien und ihre Stoffwechselprodukte bezogen sich bloß auf die Resorption durch die lebende Darmwand und gingen vielfach von der Frage aus, ob eine Immunisierung (aktiv oder passiv) durch enterale Einverleibung möglich sei. Mayerhofer und Přibram unternahmen es zuerst, dieses Problem von einem ganz anderen Standpunkte aus zu betrachten, indem sie die Darmwand als kolloidale Membran ansehen und die hierhergehörigen Untersuchungen zunächst nur rein physikalisch anstellten. Es lautete ihre Fragestellung: ist es überhaupt möglich, daß eine kolloidale Membran — die Darmwand — Körper von kolloidaler Beschaffenheit, Eiweißkörper, Fermente, Toxine usw. im Diffusionsversuche hindurchtreten läßt oder nicht? Noch vor nicht allzulanger Zeit wäre diese Frage von der Mehrzahl der Forscher als paradox zurückgewiesen worden. Heute wissen wir aber, daß eine Kolloiddiffusion durch Membranen kolloidaler Natur nicht nur möglich ist, sondern daß nahezu von allen kolloidalen Körpern Diffusionen durch Kolloidmembranen bekannt sind; nachdem schon ältere Autoren (1860) gelegentlich derartige Beobachtungen erwähnt hatten (Dubrunfaut, Schumacher, Zott), häuften sich in jüngster Zeit die Angaben: Grosline hat die Diffusion von Stärke und Albumin, Lehmann, ebenso Marino, die von kolloidalen Farbgemischen, Bechhold die Diffusion von Präcipitinen durch kolloidale Membranen beschrieben. Die Diffusion von Diphtherietoxin, Pyocyaneustoxin durch Kolloidmembranen ist zur Genüge bekannt (Creudiroupolis und

Ruffer, Arrhenius und Madsen durch Gelatine), die Diffusion von Fermenten (Pepsin z. B.) durch Leim und Agar beobachteten Pernossi, Eijkmann, Spiro, Chodschajeff, Philippsohn, Dauwe (durch koaguliertes Eiweiß), van de Velde. Hämolysin und Antihämolysin ließen Craw, van de Velde, Flexner und Noguchi durch feste Gelatine diffundieren, Eijkmann durch Agar; die Kataphorese von Kolloiden durch Kolloide beobachteten Röver und Iscovesco, Zangger endlich die Diffusion von Lecithin durch 5proz. Gelatine. Es unterliegt also keinem Zweifel mehr, daß eine Diffusion von Kolloiden durch Kolloide möglich ist; die Fragestellung von Mayerhofer und Přibram erschien demnach auch damals berechtigt.

In experimenteller Verfolgung dieses Problems stellten nun Mayerhofer und Přibram (1909) fest, daß sowohl Krystalloide (Zucker und Salze) wie auch Kolloide (Eiweißkörper, Toxine und Fermente) durch die akut kranke Darmmembran post mortem viel rascher diffundieren als durch gesunde oder rein chronisch kranke Darmwände. Mayerhofer und Přibram fanden bei ihren weiteren rein experimentellen Studien, daß die Permeabilität der Darmmembran unter anderm eine Funktion ihres Wassergehaltes ist. Je mehr das Wasser in dem zweiphasigen System (Plasmogel und Wasser) überwiegt, desto durchlässiger ist die betreffende Darmmembran für Krystalloide und Kolloide. Es gelang nämlich, bei willkürlicher Variation des Wassergehaltes außerhalb des Organismus zwei fundamental verschiedene Zustände zu erzeugen; durch künstliche Quellung wird eine erhöhte Permeabilität verursacht, durch künstliche Entquellung eine verminderte Permeabilität.

So lagen die Verhältnisse, als Lust wieder einen großen Schritt nach vorwärts machte, indem er 1913 die erhöhte Durchlässigkeit des Magendarmkanals für heterologes Eiweiß bei ernährungsgestörten Säuglingen publizierte. Das Wichtigste an diesen Untersuchungen ist die Tatsache, daß im Großen und Ganzen die von Mayerhofer und Přibram aufgedeckte physikalische Beschaffenheit der Darmwand auch im Lebenden besteht, so daß Lust eine eigene Funktionsprüfung der physikalischen Kräfte des Magendarmkanals ernährungsgestörter Säuglinge ausarbeiten konnte, die im wesentlichen darin besteht, daß verfüttertes Hühnereiweiß bei akut ernährungskranken Säuglingen viel leichter im Harne erscheint als bei Gesunden. Wir können also aus all den genannten Arbeiten das Ergebnis ableiten, daß im Säuglingsalter eine „alimentäre Albuminurie‘ oder wie Lust sie nennt, eine „heterologe Albuminurie“ vorhanden ist, und zwar tritt sie um so leichter ein, je mehr akut der Magendarmkanal erkrankt ist.

Einen Beitrag zur Lehre der Permeabilität der Darmmembran des lebenden menschlichen Säuglings lieferte auch H. Schirmer, der in seiner Landpraxis die Cholera infantum durch Tannalbin zu beeinflussen suchte. Als Nebenbefund fand ich bei den genanntem Arzte die Bemerkung, daß er unter 44 Fällen 2mal bei der Tannalbinmedikation eine positive Tanninreaktion im Harne fand; den Übertritt von Tannin in den Harn kann ich mir nur durch die pathologisch gesteigerte Permeabilität der

akut erkrankten Darmwand erklären, nachdem dieses Tanninalbuminat durch den Pankreassaft zerlegt worden ist. Da die Spaltung des nur 50 Proz. Gerbsäure enthaltenden Pulvers nach H. H. Meyer nur langsam erfolgt, so kann nur eine hochgradig gesteigerte Permeabilität die Resorption des freigewordenen Tannins so beschleunigen, daß Schirmer im Harne akut erkrankter Säuglinge eine positive Tanninreaktion erhielt.

b) Die gewöhnliche Albuminurie. Selbstverständlich spielt die gewöhnliche, nicht alimentäre Albuminurie noch immer die Hauptrolle trotz der vorerwähnten neueren Ansichten und Arbeiten.

Bezüglich der Methode der Eiweißproben möge das von Langstein angegebene Verfahren hier beschrieben werden, das uns instand setzt, das Verhältnis des Essigsäurekörpers zum Gesamteiweiß festzustellen.

Man füllt zwei Reagensgläser bis zur gleichen Höhe mit Harn, setzt einen Tropfen Essigsäure zu und schüttelt kräftig durch, einige Minuten hierauf verdünnt man die beiden Proben mit der 2- bis 3 fachen Wassermenge und setzt zu einer der beiden Proben noch 1 bis 2 Tropfen einer Ferrocyankaliumlösung. Hält man nun die beiden Reagensgläser gegen eine dunkle Unterlage, so kann man die Anwesenheit des durch Essigsäure füllbaren Körpers feststellen, sowie sein Verhältnis zur Gesamteiweißmenge schätzen. Bei minimalem Eiweißgehalt empfiehlt es sich, die Probe mit positivem Eiweißkörper mehrere Stunden in die Kälte zu stellen. Hernach wird filtriert; das klare Filtrat kann nun zur Ferocyankaliprobe verwendet werden.

Der Essigsäurekörper kommt häufig im Harne der Säuglinge vor, die nicht gesund im strengen Sinne des Wortes sind; er ist ein viel empfindlicherer Indicator für Gesundheit oder Krankheit als das eigentliche Albumen (Giffhorn). Gesunde Säuglinge, gleichwohl ob mit Frauenmilch, Mehl oder Kuhmilch ernährt, haben kein Eiweiß im Harne, während im Harne älterer mit gemischter Kost ernährter gesunder Kinder zuweilen minimale Eiweißspuren vorhanden sind, die nach Cotta-Ramusino im Harn-Barytwasserniederschlag mittels der Biuretreaktion nachweisbar sind.

Auch an eine früh aufgetretene Schrumpfniere wird man denken müssen, da solche Fälle im Säuglingsalter bereits bekannt sind. J. Democh berichtet über eine primäre Schrumpfniere bei einem 2 Monate alten Kinde; Hellendall beschreibt eine hereditäre Schrumpfniere, bei welchem Falle die Entwicklung der Schrumpfniere schon in der Fötalzeit wahrscheinlich erscheint.

Die Albuminurie neugeborener Kinder. Die Frage, welche Bedeutung der Albuminurie der Neugeborenen zugebilligt werden kann, ist bis heute noch keineswegs befriedigend beantwortet. Die ältesten Angaben, daß der Harn von Föten und Neugeborenen eiweißhaltig ist, stammen von Charcelay (1841); Schloßberger (1842) und Prout (1843) bestätigen diese Angaben. Auch Virchow fand den Harn der Neugeborenen häufig eiweißhaltig; doch weist er auf die Möglichkeit hin, daß der Harn durch längeren Aufenthalt in der Blase eiweißhaltig werden könnte. Martin und Ruge konnten tatsächlich zeigen, daß ursprünglich eiweißfreier Harn eiweißhaltig wird wenn er ungefähr 18 Stunden in der Blase geweilt hat. Man schritt nun zur Untersuchung am Lebenden. Dohrn fand (1867) den gleich nach der Geburt mit dem Katheter entleerten Harn in 62 Proz. der Fälle eiweißfrei, in 23 Proz. fand er Spuren,

in 9 Proz. geringen und in 6 Proz. reichlichen Eiweißgehalt. Verschiedene wechselnde Zahlen fanden Pollak, Cruse, Martin-Ruge, Faye, Hofmeier, Flensburg und Menzis. In neuerer Zeit fand Langstein auf Grund eigener zahlreicher Untersuchungen, daß sich im Harne neugeborener Kinder fast stets der durch Essigsäure fällbare Eiweißkörper findet (das Nucleoalbumin, resp. Mucin der Autoren), daß aber daneben in den meisten Fällen ein Eiweißkörper gefunden wird, den man auf Grund der Fällungsgrenzen als Globulin resp. Albumin bezeichnet. Nach den Langsteinschen Untersuchungen war die Quantität des ausgeschiedenen Eiweißes nur in den seltensten Fällen genügend groß zu quantitativen Bestimmungen.

Auch nach der Untersuchung von v. Reuß (1912) scheiden fast alle Kinder während der ersten Lebenstage Eiweiß, wenn auch in geringer Menge, aus. Das Maximum bezüglich Häufigkeit und Intensität fällt auf den 1. bis 3. Lebenstag; Spuren von Eiweiß findet man bis in die zweite Woche recht häufig. v. Reuß konnte sogar in der zweiten Hälfte des 1. Lebensmonates im Harn von Brustkindern nicht selten Eiweiß nachweisen. Bei Anstellung der Essigsäure-Ferrocyankaliprobe kommt nach der interessanten Mitteilung von v. Reuß fast stets die gesamte im Harne vorhandene Eiweißmenge durch die Essigsäure zur Fällung, was auf die Anwesenheit von relativ reichlichen Mengen eiweißfällender Substanzen (Mörner) zu beziehen sein dürfte. Diese eiweißfällenden Substanzen (Chondroitinschwefelsäure, Nucleinsäure, Gallensäuren) sind in der Regel im Überschuß vorhanden (v. Reuß). In allerjüngster Zeit (1913) berichtet Heller über ähnliche Befunde wie v. Reuß; er fand den Harn des gesunden Neugeborenen unmittelbar bei der Geburt fast stets eiweißfrei; die Albuminurie tritt erst nach der Geburt ein. Über die Ätiologie der Albuminurie des Neugeborenen sind wir uns noch nicht einig. Doch hat die Deutung viel für sich, die die Eiweißausscheidung mit Stauungsvorgängen und mit Zirkulationsstörungen in den Nieren in Beziehung setzt. Ein Analogon wäre also in gewisser Beziehung die Jehlesche lordotische Albuminurie der späteren Kindheit.

18. Fermente.

Die Fermente im Harn sind wahrscheinlich Ausscheidungsprodukte, deren Erscheinen im Harne von der starken oder schwachen Produktion der Fermente, vom Fermentgehalte des Blutes und vom Zustande der Nieren abhängig ist. Bei der Lektüre der neueren Arbeiten über dieses Gebiet drängt sich der Gedanke auf, daß hierbei auch der Zustand des Magendarmkanales von Einfluß ist. Nach Falk und Kolieb wurden im menschlichen Harne bisher an Fermenten nachgewiesen: Pepsin, Diastase, fettspaltende und proteolytische Zellfermente und möglicherweise auch Trypsin. Borrino wies im Säuglingsharn Pepsin nach und vermutet die Herkunft des Uropepsins aus dem Magen (1907). Benfey fand auf der Suche nach Enzymen im Säuglingsharn Pepsin regelmäßig, oft sogar in erheblichen Quantitäten. Trypsin war nicht immer vorhanden, jedoch in einigen Fällen deutlich nachweisbar (1908). Nach E. Mayers erst

jüngst (1913) veröffentlichten Befunden fehlt die Diastase sehr selten im Harne der Säuglinge, wenn auch ihre Menge im ersten Vierteljahr sehr gering ist. Auch im zweiten Vierteljahre ist die Diastase in geringer Menge vorhanden; nach den Angaben Mayers schwankt ihre Menge im dritten Vierteljahre zwischen weiten Grenzen; Mayer nimmt als wahrscheinlich an, daß die Bildung und die Ausscheidung der Diastase von der Ernährung abhängig sei.

Kohlenhydratspaltende Fermente fand Steinitz zuweilen im Harne noch ganz junger Kinder; bei akuten Ernährungsstörungen fand dieser Autor erheblich höhere Fermentmengen, so daß er den Gedanken in Erwägung zieht, ob nicht eine abnorme Durchlässigkeit der Darmwand daran schuld sei. Der gesunde Magendarmkanal der Säuglinge läßt nämlich die neben der Nahrung zugeführten Fermente nicht zur Resorption kommen, sondern zerstört sie noch immer innerhalb des Verdauungstractus. Den Gedanken, daß die Fermente die geschädigte Darmwand durchgängiger finden als die gesunde, finden wir außer von Steinitz noch von Pechstein (1911), und zwar noch deutlicher ausgesprochen. Pechstein nimmt an, daß bei manchen darmkranken Säuglingen das Epithel des Darmes so geschädigt sei, daß körpereigenes Ferment im Harne wieder erscheint. Mit zunehmender Besserung schwindet dieser Fermentgehalt wieder aus dem Harne; auch nach Verfütterung mit Lab ließ sich dieses Ferment bei einem kranken Kinde deutlich im Harne nachweisen; künstlich genährte Säuglinge zeigen höhere Fermentmengen im Urin als gleichaltrige Brustkinder; Pechstein glaubt noch außerdem gefunden zu haben, daß bei chronischer Magendarmkrankheit die Werte geringer wären als bei der späteren Gesundung. Wir sehen also, daß auch hier genau dieselben Überlegungen gültig sind wie wir sie bisher bei der alimentären Albuminurie entwickelt haben; denn die in Betracht kommenden Fermente sind ja Kolloide, für deren Diffusion durch die Darmmembran seinerzeit Mayerhofer und Přibram die physikalischen Grundlagen aufgedeckt haben. Überhaupt scheinen die Fermente ein dankbares Objekt für dieses Studium zu sein, da sie leicht und bei geringen Mengen noch nachweisbar sind; außerdem kommen sie im Säuglingsorganismus fast immer vor; nach Pechstein scheiden sämtliche Kinder vom Tage ihrer Geburt an Pepsin und Lab in Urin aus; auch beobachteten Langstein und Soldin Erepsin schon im Darme von Föten der 30. Woche. Überhaupt bringt der menschliche Säugling sämtliche, dem Abbau der einzelnen Nahrungsbestandteile dienenden Fermente mit auf die Welt. (Eine gute zusammenfassende Übersicht über die umfangreichen und zahlreichen Arbeiten dieses Gebietes findet man bei v. Reuß, Die Krankheiten des Neugeborenen. Encyklopädie d. inn. Med. u. Kinderkrankh. Springer. 1914.)

III. Ergebnis für die Diagnose, Prognose und Therapie.

Aus der chemischen Beschreibung des Harns, wie sie Mayerhofer durch gleichzeitiges Studium mehrerer Reaktionen zuerst vorgeschlagen hat, ist es beim Brustkinde möglich geworden, den Begriff „gesundes Brust-

kind" sehr scharf abzugrenzen gegen jegliche beginnende Ernährungsstörung, gleichgültig, ob wir diese initiale Störung Bilanzstörung oder Dyspepsie nennen. Rein klinisch hat schon Epstein den Begriff „gesundes Brustkind" möglichst enge begrenzt; es entspricht den Traditionen dieser Schule, schon auf die feinsten Andeutungen einer Verdauungsstörung beim Brustkinde zu achten und subtile Abweichungen vom normalen, die anderwärts vielfach noch zur Gesundheit gerechnet werden, als initial krankhaft zu bezeichnen. Ich finde diese strengste Lehre vollkommen berechtigt, da ich bei Brustkindern nachweisen konnte, daß man durch die Bestimmung der Phosphatzahl, der Permanganatzahl sowie nach dem Ausfall der Goldschmiedtschen Glucuronsäurereaktion einschließlich der Nitratreaktion und durch die Reaktion mit konzentrierter Schwefelsäure aus dem Harne verläßliche Anhaltspunkte dafür gewinnt, ob ein Brustkind tadellos gesund ist oder nicht. Geringe Abweichungen von der Norm wie weißbelegte Zunge, Andeutung eines dyspeptischen Exanthems oder gar geringe Verschlechterung der Stühle kann man auch durch diese Harnbetrachtung gleichsam wie in einem Spiegel erkennen. In manchem Falle habe ich sogar prodromal vor dem ersten klinisch wahrnehmbaren Symptom einer Ernährungsstörung z. B. eine beträchtliche Erhöhung der Permanganatzahl bemerkt bei noch bestehenbleibender Phosphatfreiheit, resp. Phosphatarmut des Harnes. Man kann also mittels der Permanganatzahl recht leicht und zahlenmäßig initiale und ganz geringe Abweichungen der Verdauungsfunktion vom Normalen feststellen.

Wenn wir nun den Zeitpunkt des Auftretens der Indexerhöhung und der Phosphatvermehrung vergleichend studieren, so finden wir in manchen Fällen auch eine gleichzeitige Erhöhung beider Zahlen. In den meisten Fällen ist jedoch die Indexerhöhung das weitaus empfindlichere Zeichen, das in viel beweglicherem Ausdruck den verschiedensten Phasen von hauptsächlich leichtesten Ernährungsstörungen folgt. Ich fand vielfach bei noch ungestörtem Wohlbefinden eine erhöhte Reduktionskraft des Harnes (ca. 2,5 bis 3,5), worauf erst am nächsten Tage der erste grüne Stuhl oder irgendeines der initialen Symptome der beginnenden Dyspepsie folgte. Ich möchte gerade deshalb die Phosphatzahl bei der Harnbeschreibung nicht vermissen, da die Störung des Phosphorstoffwechsels eben das Symptom einer bereits im Gange befindlichen Ernährungsstörung ist. Moll sagte ausdrücklich: „Wenn man viele Harne von Brustkindern untersucht, so beobachtet man, daß das Aussehen des Harnes beim Brustkinde ein sehr verschiedenes und wechselndes ist. Man sieht Harne, die ganz wasserklar sind, manche wieder, die nur einen Stich ins harnmäßig Gelbe haben, andere, die wieder dunkelgelb gefärbt sind und wie konzentriert aussehen, und zahlreiche Abstufungen zwischen der erst- und letztgenannten Form. Es ist zwar das natürliche, daß dunklere Harne auch viel mehr Phosphor enthalten als die licht gefärbten, doch muß im allgemeinen bemerkt werden, daß das Aussehen des Harnes absolut keinen Maßstab oder Anhaltspunkt für dessen beiläufigen Gehalt an Phosphor bietet, und daß oft genug die Beobachtung gemacht wird, daß stark gelb gefärbte scheinbar konzentrierte Harne und auch Harne von höheren

spezifischem Gewichte ohne wesentliche Mengen an Phosphaten gefunden werden."

Diese Lücke wird nun sinngemäß durch die Permanganatuntersuchung ausgefüllt. Denn starkgefärbte Säuglingsharne mit hohem spezifischen Gewicht reduzieren stärker als solche mit niedrigerem spezifischen Gewichte. Dieser Feinheit kann also die Phosphattitration nicht folgen, weshalb ihr in diesem Punkte die Permanganatmethode überlegen ist.

Besonders ist es von Interesse, zu studieren, welche Veränderung des Harnbefundes die erste Nahrungszufuhr nach einer Wasserdiät hervorbringt. Bei schwereren Ernährungsstörungen findet man — wie erwähnt — sehr oft nach den ersten dem Hunger folgenden Harnportionen eine Erhöhung des Index bei Phosphatfreiheit oder -armut. — Aus einer möglichst detaillierten täglichen Harnbeschreibung können wir außerdem exakt die rasch oder langsam vorwärts schreitende Besserung der Verdauungsfunktion verfolgen oder einen noch während der Wasserdiät andauernden Zerfall von Körpereiweiß erkennen. Besonders bietet die Harnuntersuchung einen sehr genauen Einblick in den oft lange dauernden Kampf, den ein Säuglingsorganismus führen muß. Bei solchen chronischen Krankheitszuständen (Dekomposition), die man an der Brust auszuheilen sucht, hofft man oft in berechtigtem Optimismus, jetzt endlich werde der Umschwung zur Besserung eintreten. Ein durch einige Tage bereits anhaltender Gewichtsansatz, Besserung der Stühle, des Allgemeinbefindens, Hebung des Appetits scheint unserer Hoffnung feste Grundlagen zu verleihen, bis eines Tages die abermals aufgetretene erhöhte Reduktionskraft des Harns uns wieder daran mahnt, wie schwer es ist, einen derart gestörten Säuglingsorganismus auszuheilen. Trotz Herabsetzung der Nahrungsmenge, trotz der üblichen therapeutischen Bemühungen bleibt leider die Erhöhung des Reduktionsindex nicht allein. Sie findet bald Gesellschaft in der Vermehrung des anorganischen Harnphosphors; ja eine detaillierte Harnuntersuchung verzeichnet wieder die unerwünschte Gegenwart noch anderer schlimmer Mahnungen: man findet Nitratstickstoff, die gepaarten Glucuronsäuren sind vermehrt, Indican wird ausgeschieden, kurzum man bemerkt, daß bei erhöhter Darmfäulnis die Nahrung wieder nicht ausgenützt werden kann, daß der Körperzerfall abermals im vollen Zuge ist, wenn auch einstweilen nur geringe Gewichtsabnahmen sich einstellen. Der geschwächte Organismus kann aber endlich doch nicht mehr länger Widerstand leisten, und der solange mit wechselndem Erfolge geführte Kampf findet schließlich mit dem völligen Zusammenbruch des Organismus sein Ende. — Andererseits fand ich z. B. wieder bei einem Pylorospasmus mit schwerster Inanition einen Harn, der einem destillierten Wasser mit Rücksicht auf Phosphatarmut und Minimalgehalt an organischen Substanzen sehr nahe stand, also einen reinen Hungerharn; dieser Harnbefund bekräftigt uns in der Auffassung dieser Erkrankung als rein funktioneller, wobei eine eigentliche Stoffwechselstörung nicht vorhanden ist; tatsächlich erholte sich der betreffende schwerkranke Pylorospastiker. Manchesmal ist wieder der Gehalt des Harnes an gepaarten Glucuronsäuren ein abnorm

hoher, die Schwefelsäurereaktion gibt einen violetten bis braunen Ring, die Permanganatzahl ist hoch, so daß uns eine solche Harnbeschreibung darauf hinweist, daß trotz normalem Phosphorstoffwechsel der übrige Stoffwechsel in der empfindlichsten Weise gestört ist. Es geht also aus dem Gesagten hervor:

1. Die Wichtigkeit der Untersuchung in einzelnen Harnportionen, wobei insbesondere prognostisch wichtig die Portionen während der Wasserdiät sind.
2. Die Untersuchung der ersten Harnportion nach der ersten Nahrung gibt uns Aufschluß über die Resorption und eventuelle Veränderung der Darmfäulnis.
3. Eine möglichst häufige, am besten tägliche, detaillierte Harnbetrachtung eines an der Brust genesenden Säuglings gibt uns sehr exakte Anhaltpunkte für unser therapeutisches Handeln, da die prämonitorischen Harnzeichen sehr oft dem konstatierten Gewichtabfalle und den übrigen klinischen Symptomen vorauseilen.

Als Ergebnis aller der genannten Reaktionen habe ich seinerzeit am Brustkinde folgende Harntypen aufgestellt:

1. Gesundes Brustkind: Harn phosphatfrei oder phosphatarm, Reduktionsindex klein; α-Naphtholreaktion negativ oder schwach positiv (in der Regel keine Glucuronsäure, kein Nitratstickstoff oder höchstens vorübergehend und in Spuren). Mit konzentrierter Schwefelsäure gelber Ring oder gar keiner, jedenfalls aber keine Braun- oder Violettfärbung.
2. Krankes Brustkind: Harn phosphatreich, Reduktionsindex hoch, α-Naphthol- und Diphenylaminreaktion positiv, meist sogar sehr stark positiv. Mit konzentrierter Schwefelsäure ein brauner Ring, über dem in wechselnder Intensität der von Wiechowski beschriebene violette Saum in verschiedenen Nuancen auftreten kann.
3. Hungerndes krankes Brustkind:
   A. Hungerharn bei leichten Ernährungsstörungen; schon nach 24 Stunden Saccharinteediät.
   Phosphatfreiheit oder -armut, niedriger Index (meist um 1,0).
   Nitrate negativ.
   Schwefelsäurereaktion negativ.
   Glucuronsäure meist noch positiv, kann aber auch negativ sein.
   Kein Körperzerfall, Abnahme der Darmfäulnis bei Wasserdiät.
   Prognose im allgemeinen günstig.
   B. Hungerharn bei schweren Ernährungsstörungen nach 24 Stunden Saccharinteediät.
   Phosphatreichtum, hoher Index.
   Glucuronsäure entweder stark positiv, oder in manchen langdauernden schwersten Fällen gänzlich mangelnd, oder die violettpurpurne Reaktion.
   Nitrate meist stark positiv; mit konzentrierter Schwefelsäure brauner Ring und violetter Saum.

Körperzerfall und Weiterbestehen der Darmfäulnis bei Wasserdiät. Prognose im allgemeinen ernster.

4. Hungerndes gesundes Brustkind (bei unzureichender Amme): Der Harn weist dieselben Merkmale auf wie beim gesunden zunehmenden Brustkind; das Stehen des Gewichtes oder die Abnahme sind nur auf Hunger zu beziehen; Erhöhung der Trinkmengen bewirkt Gewichtserhöhung, ohne den Harnbefund zu verändern. — Abgesehen von dem theoretischen Interesse, das eine solche Untersuchung bietet, gewährt sie auch noch in vielen Fällen für die Praxis exakte Anhaltspunkte für die Erhöhung oder Beschränkung der Trinkmenge sowie auch leitende Gesichtspunkte für die Prognose eines Krankheitsfalles.
5. Genesendes Brustkind: Das bunteste Bild bei der Harnuntersuchung bietet der Harn genesender Brustkinder. Je nach dem Fortschreiten der Genesung finden wir die am meisten wechselnden Befunde. Im allgemeinen kann gesagt werden, daß relativ am raschesten sich der Phosphatstoffwechsel herstellt; der Index schwankt am stärksten, oft sogar von Tageszeit zu Tageszeit, je nach der Resorption der gerade getrunkenen Nahrung. Der Nitratstickstoff ist oft noch lange in Spuren nachweisbar; am längsten sind die gepaarten Glucuronsäuren vermehrt; nach schweren Darmstörungen zeigen sie oft noch monatelang die vermehrte Darmfäulnis an, während die klinische Rekonvaleszenz schon längst beendet ist.

Ich muß erwähnen, daß alle die erwähnten Harnuntersuchungen für einen halbwegs chemisch gebildeten Arzt keineswegs zeitraubend sind, sondern pro vollständiger Untersuchung in ca. 15 bis 20 Minuten ausführbar sind.

Auch durch Hungern (Inanition) läßt sich im Verdauungssystem des Säuglings ein Zustand erzeugen, in dem durch die erste nach dem Hunger verabreichte Nahrung die alimentäre Beeinflussung des Harnes sehr leicht gelingt.

Der Harnbefund gesunder künstlich genährter Säuglinge läßt wesentlich schlechtere Resorptions- und Retensionsverhältnisse (Maximalgehalt an gelösten Stoffen) als beim gesunden Brustkinde. Nahrungswechsel oder Erhöhung der Nahrungskonzentration verändern ebenfalls gleichsam alimentär den Harnbefund. Der Harnbefund künstlich genährter Säuglinge ist also viel schwankender als der gesunder Brustkinder, daß man nach unseren augenblicklichen Erfahrungen nur am Brustkinde „Harnschemata“ aufstellen kann, deren einzelne Typen folgende sind: 1. Gesundes Brustkind, 2. krankes Brustkind, 3. hungerndes krankes Brustkind, a) bei leichter Störung, b) bei schwerer Störung, 4. hungerndes gesundes Brustkind, 5. genesendes Brustkind. Der Harn der Neugeborenen nimmt eine Sonderstellung ein, dessen einzelne Eigenheiten durch seine hohe Konzentration im allgemeinen, im besonderen durch die hohe Harnsäureausscheidung und durch die Albuminurie charakterisiert erscheinen.

Zusammenfassung. Wenn wir aus all den berücksichtigten Arbeiten, Befunden, klinischen Mitteilungen, chemischen Untersuchungen und Stoffwechselforschungen Leitmotive und Ergebnisse heraussuchen wollen, so müssen wir vor allem betonen, daß der Harn des Säuglings viel genauer die normalen und pathologischen Vorgänge des Stoffwechsels widerspiegelt als der Harn des größeren Kindes oder des Erwachsenen. Der Grund hierfür liegt in der einfachen Ernährung des Säuglings. Bei der natürlichen Ernährung sezerniert das ideal gesunde Brustkind einen Harn, der wesentlich durch negative Merkmale charakterisiert (Minimalgehalt an gelösten Stoffen), die guten Resorptions- und Retentionsverhältnisse des Säuglingsorganismus zum Ausdrucke bringt. Schon geringe Störungen der Verdauung werden auch im Harne durch einen vom normalen beträchtlich abweichenden Befund gekennzeichnet. Auch verdient hervorgehoben zu werden, daß die alimentären Einflüsse sich viel stärker beim Säuglinge als beim größeren Kinde und gar beim Erwachsenen im Harnbefunde äußern. Wir kennen im Säuglingsalter beim kranken Kinde nicht nur eine alimentäre Zuckerausscheidung, sondern auch eine alimentäre Albuminurie und eine Fermenturie, die vom Zustande des Magendarmkanals abhängig zu sein scheint.

IV. Anhang. Zellige Elemente, Sediment.

Nur ganz kurz mögen hier die ungelösten, zelligen oder sonst morphologische Struktur zeigenden Bestandteile des Säuglingsharns erwähnt werden. An zelligen Elementen findet man sehr häufig im Sedimente des Säuglingsharnes Epithelien, Leukocyten und rote Blutkörperchen; auch Cylinder werden häufig gefunden, ja es besteht nicht selten eine Cylindrurie ohne besondere Albuminurie (Finkelsteins Lehrbuch). Manche Säuglinge — besonders die exsudativen — neigen sehr zu desquamativen Prozessen der Harnorgane. Lust wies (1912) auf diese Beteiligung der Schleimhaut des Urogenitalapparates am Symptomenbilde der exsudativen Diathese hin. Nach seinen Untersuchungen erhält man in 52,4 Proz. der exsudativen männlichen Säuglinge selbst aus völlig klaren und eiweißfreien Urinen nach längerem Zentrifugieren ein Sediment, das aus Epithelien aller Art besteht.

Lust fand kleine, runde, geschwänzte Zellen sowie Plattenepithelien, denen zuweilen auch Leukocyten beigemengt sind. Die Epithelien liegen häufiger isoliert manchmal aber auch in zusammenhängenden Verbänden, Epithelschuppen, als Ausdruck eines sich an der Schleimhaut des Urogenitalapparates abspielenden Desquamationsprozesses. Durch die Massenhaftigkeit der vorhandenen Epithelien unterscheidet sich dieser Befund leicht von der geringen Zahl der in jedem normalen Urin vorhandenen Zellen, die einer physiologischen Mauserung der Schleimhaut entstammen.

Später (1913) bestätigte Beck die Lustschen Angaben, indem er in 66 Proz. bei allerdings schwereren Formen von exsudativer Diathese im Harne zellige Elemente finden konnte. Rote Blutkörperchen sowie Blutgerinnsel können zuweilen dem Harne beigemischt sein; A. Epstein berichtete schon 1876 unter anderem (siehe S. 607) von einem neugeborenen Knaben, bei dem dem Harne hellrotes Blut beigemengt war, das aus

der Schleimhaut der Pars pendula stammte. — Auch bei der Barlowschen Erkrankung kann es zur Hämaturie kommen, in seltenen Fällen zum einzigen Symptom des Morbus Barlowii; Lust z. B. demonstrierte einen solchen Fall bei einem 11 Monate alten Säugling, dessen Hämaturie durch eine antiskorbutische Diät nach 5 Tagen prompt aufhörte.

Mikroskopische Blutcylinder sprechen für eine Nierenblutung, obwohl manchesmal die Entscheidung schwer ist, ob die Blutbeimischung aus der Niere, aus der Blase oder aus der Harnröhre stammt. Man nimmt an, daß bei Blutungen der Niere oder der Harnleiter das Blut mit dem Harne inniger gemischt ist als bei Blasenblutungen, bei welch letzteren sich größere Koagula bilden (v. Bokay).

Unter den corpusculären Elementen des Harnes wären noch die Mikroorganismen zu erwähnen (gewöhnlich Bacterium coli bei Cystitis). Rach und v. Reuß bereicherten die Ätiologie der Cystitis bei Knaben im Säuglingsalter mit dem Befunde, daß der nur selten pathogene Bacillus bifidus communis und ein Paracolibacterium auch als Erreger der Cystitis und Pyelonephritis auftreten können. Bei solchen Fällen wiesen Rach und v. Reuß Gallenfarbstoffe im Harne nach. Nach Thiemich schließt sich die Cystitis bei Knaben meist an eine Darmerkrankung an; die Infektion der Blase könnte aus der Nachbarschaft erfolgt sein oder durch den Blutweg, nachdem schon Czerny-Moser längst festgestellt hatten, daß es beim Säugling der ersten Lebenswochen gelegentlich zum Eindringen von pathogenen Keimen in die Blutbahn kommt, ohne daß jedesmal ein pyämisches Krankheitsbild entsteht.

Schließlich wäre noch das Sediment des Harnes der ersten Lebenstage zu erwähnen, die Masses jaunes von Parrot und Robin; nach den neueren Untersuchungen von L. Unger (1912) an einem größeren Neugeborenenmaterial findet sich im Sediment des Harnes der ersten Lebenstage regelmäßig und meist sehr reichlich die Bestandteile des Harnsäureinfarktes.

XII. Das Erythema nodosum.

Von

C. Hegler-Hamburg.

Mit 8 Abb. im Text und 2 Abb. auf 1 Tafel.

Inhaltsverzeichnis.

Literatur.

(Ausführliches Verzeichnis der bis 1897 erschienenen Arbeiten s. bei Jadassohn, Lubarsch-Ostertags Ergebnisse, IV. Jahrgang, 1897.)

Abt, E. n. Journ. of Amer. Med. Assoc. 1904. Nr. 20.

Alamartine, E. n. Tbk. Ursprungs. Gaz. des hôpit. 1912. S. 1027. Ref. Intern. Zentralbl. f. Tbk.-Forschung. 7. S. 262.

Andersen, VI. Nord. Kongr. f. innere Medizin in Skagen, 28. bis 30. Juni 1909. Ref. Intern. Zentralbl. f. Tbk.-Forschung. 3. S. 527.

Bäumler, Über die klinische Bedeutung des E. n. und verwandter Hautausschläge. Deutsche med. Wochenschr. 1889. Nr. 46.

Behrend, „Erythema" in Eulenburgs Realenzyklopädie.

Besnier, Pathogénie des érythèmes. Ann. de derm. et de syph. 1890. Nr. 1.

Bohn, Embolische Hautkrankheiten. Jahrb. f. Kinderheilk. 2. 1868.

Breda, E. n. diffuso alla cute, alla bocca, alla laringe, alla trachea e al testicolo destro. Lo speriment. 1888. Nr. 4. Zit. bei Jadassohn.

Brian, O., Untersuchungen über die Ätiologie der Erytheme. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 104. S. 274.

Brömum, Über die Ätiologie des E. n. Hospitalstitende 1906. Nr. 34, (dänisch). Ref. Münchner med. Wochenschr. 1906. S. 2172.

Buschke, Exantheme bei Gonorrhoe. Arch. f. Derm. u. Syph. 48. 1899. S. 180.

Campana, E. v., Giornale ital. de mal. ven. e della pella. 1878. Nr. 4. S. 193. Ref. Arch. f. Derm. 1880. S. 108.

Chauffard et Troisier, E. n. expérimental par injection intradermique de tuberculine. Bull. méd. 1909. Nr. 8. Ref. Intern. Tbk.-Zentralbl. 3.

Courmont, J., P. Savy et Charlet, Six cas d'é. n. Discussion de leur nature tuberc. Lyon méd. 1912. Nr. 53. Ref. Intern. Tbk.-Zentralbl. 6.

Demme, Zur Kenntnis der schweren Erytheme und der akuten multipeln Hautgangrän. Fortschritte der Med. 1888. Nr. 7.

Dunlop, E. n. and tuberculosis. Brit. Med. Journ. 1912. 20. Juli.

v. Düring, Beitrag zur Lehre von den polymorphen Erythemen. Arch. f. Derm. u. Syph. 35.

Frank, Über den Rheumatismus nodosus mit besonderer Berücksichtigung des patholog.-anatom. Befundes. Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 29. S. 1358.

Fraenkel, E., Zeitschr. f. Hyg. 76. 1913. S. 133.

Fürbringer, Sitzung der Berliner medizin. Gesellschaft vom 2. Dez. 1891.

Fuhrmann, E., Jahrb. f. Kinderheilk. 57. 1913. S. 82.

Galloway, J., Cutaneous affections in rheumatic conditions. Practitioner. 88. S. 67.

Geber, Über das Wesen der sog. idiopath. Erytheme. Derm. Zeitschr. 19. 1912. S. 782.

Gerhardt, Über Rheumatoiderkrankungen. XIV. Kongr. f. inn. Med. 1896.

Görlitz, W., Zur Kenntnis des E. n. Münchner med. Wochenschr. 1897. Nr. 46.

Hamburger, Die Tuberkulose des Kindesalters. Leipzig u. Wien 1912.

Hebra, Handbuch der spez. Pathologie und Therapie, redig. von R. Virchow. 3. 1874. S. 252.

Heim, Pester med.-chir. Presse. 1902.

Hermann, O., Gonorrhoisches E. n. bei einem Knaben, nach intravenöser Kollargolinjektion geheilt. Münchner med. Wochenschr. 1905. S. 1719.

Hildebrandt, W., Zur Ätiologie des E. n. Ebenda. 1907. S. 310.

Hoffmann, Erich, Derm. Zeitschr. 8. S. 744.

— Über Ätiologie und Pathogenese des E. n. Deutsche med. Wochenschr. 1904. S. 1877.

v. Hofmann, Gonorrhoische Allgemeininfektion und Metastasen. Sammelreferat. Zentralbl. f. d. Grenzgebiete. 6. 1910. S. 241.

Hohlfeld, Er. exs. multif., Chorea, Rheumatismus nodosus, Endo-Perikarditis. Berliner klin. Wochenschr. 1903. S. 701.

Hutinel, Maligne Erytheme bei Infektionskrankheiten. Presse méd. 20. 1912. S. 213. Ref. Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. 1. S. 519.

Jacoby, Atlas der Hautkrankheiten. 4. Aufl. 1909.

Jadassohn, Er. exs. multif. und E. n. Lubarsch-Ostertags Ergebnisse. IV. Jahrg. 1897.
Jarisch-Matzenauer, Die Hautkrankheiten. Wien 1900. S. 109 bis 117.
Jochmann, G., Akuter Gelenkrheumatismus in Mohr-Staehelins Handb. d. inn. Med. **1.** Berlin 1911.
Joynt, Edward P., E. n. nach Masern. Brit. Med. Journ. 15. April 1911.
Jürgensen, Lehrb. d. spez. Pathol. u. Therapie. 3. Aufl. Leipzig 1894.
Kaposi, Vorlesungen über Hautkrankheiten. IV. Aufl. E. n. und annulare. Arch. f. Derm. **84. 88.**
Kober, Über die ominöse Form des E. n. Med. Klin. **8.** 1912. S. 781.
Kuhn, Ph., Über E. n. Arch. f. Kinderheilk. **36.** 1903. S. 195.
Lafitte, De l'é. n. dans ses rapports avec la tuberculose viscérale et en particulier la méningite tuberculeuse. Rev. intern. de la tuberculose. August 1909. Ref. Intern. Tbk.-Zentralbl. **4.** S. 572.
Lereboullet et Faure Beaulieu, Beziehungen des E. n. zur Tbk. La Tuberculose. 1911. Nr. 8. Ref. Intern. Tbk.-Zentralbl. **6.**
Lesieur et J. Marchand, Erythèmes polymorphes éberthiens. Prov. méd. **25.** 1912. S. 19. Ref. Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. **1.** S. 167.
Lévy-Fränkel, A., L'ophthalmoréaction à la tuberculine dans l'é. n. Rev. de la tuberc. 1908. Nr. 5. Ref. Intern. Tbk.-Zentralbl. **3.**
Lewin, Er. exs. multif. Char.-Ann. 3. Jahrg. (1876) 1878. S. 622.
Lewandowsky, F., Die Tuberkulose der Haut. Lubarsch-Ostertags Ergebnisse. 16. Jahrg. 1912. I. S. 530.
Lyonnet, B., et J. F. Martin, E. polym. et tuberc. Lyon Méd. 1912. Nr. 10. Ref. Intern. Tbk.-Zentralbl. **6.**
Mackenzie, St., Natur und Beziehungen der Er. multif.-Gruppe. Verhandl. des 3. intern. Derm.-Kongresses. London 1896.
Marfan, E. n. et tuberc. Presse méd. 1909. Nr. 51.
Meara, F. S., and M. Goodridge, The relationship between E. n. and tuberc. Amer. Journ. of Med. Sc. 1912, März.
Menzer, Über Angina, Gelenkrheumatismus und E. n. Vortrag in der Gesellsch. der Charitéärzte zu Berlin 28. Nov. 1901. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1901. S. 2023.
Morawitz, Blutkrankheiten in Mohr-Staehelins Handb. d. inn. Med. **4.** Berlin 1912. S. 310.
Moro, Klinische Ergebnisse der perkutanen Tuberkulinreaktion. Brauers Beiträge zur Klin. der Tbk. **12.** 1909. S. 207.
— E. n. und Tuberkulose. Münchner med. Wochenschr. 1913. S. 1142.
Para, Deux cas de contagion de l'é. n. Gaz. hebdom. 23. Juli 1892. Zit. bei Jadassohn.
Permier, G. E., Ist Erythema pernio ein tuberkul. Exanthem? Zeitschr. f. Tuberkulose. **5.** 1904. S. 397.
Pfeiffer, E., Über E. n. Wiener med. Wochenschr. 1890.
Philippson, L., Contributo allo studio dell' E. n. Giorn. ital. d. mal. ven. et della pelle. **3.** 1895. S. 384. Zit. bei Jadassohn.
Pic, A., E. n. et tuberculose. Lyon. Méd. 1912. Nr. 53. Ref. Intern. Tbk.-Zentralbl. **6.**
Pollak, R., E. n. und Tuberkulose. Wiener klin. Wochenschr. **25.** 1912. S. 1223.
Poncet, E. n. et tuberc. Presse méd. 1909. Nr. 57.
— A., et R. Leriche, La tuberculose inflammatoire de la peau. Lyon Méd. 1912. Nr. 5. Ref. Intern. Tbk.-Zentralbl. **6.**
Riecke, Lehrbuch der Hautkrankheiten. 2. Aufl. Jena 1912. S. 233 u. 654.
Savolin, M., Beitrag z. Kenntnis des E. n. Finska Laekaresaellskapet Handlingar. **54.** S. 27. Ref. Intern. Tbk.-Zentralbl. **8.** S. 262.
Scheidemantel, Bedeutung der bakteriolog. Harnuntersuchung. Münchner med. Wochenschr. **60.** 1913. S. 1722.
Schlesinger, Beziehungen und Vergleiche zwischen dem E. n. und E. exs. mult. im Kindesalter. Arch. f. Kinderheilk. **40.** 1904. S. 256.

Schottmüller, H., Typhus abd. in Mohr-Staehelins Handb. d. inn. Med. **1.** Berlin 1911.
Schultheß, H., Statist. Beitrag zur Kenntnis des E. n. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1894. Nr. 17 und 1895. Nr. 3.
Schumm, O., und C. Hegler, Beob. über Methämoglobinämie u. Hämatinämie. Biol. Verein Hamburg 29. Okt. 1912. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1913. Nr. 53.
Sézary, O., E. n. et méningite tuberc. Gaz. des hôpit. **85.** 1912. S. 125. Ref. Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. **3.** S. 336.
Symes, L. (Dublin), On a peculiar outbreak of e. n. Brit. journ. of childrens. dis. Juli 1907. Ref. Zentralbl. f. inn. Med. 1907. S. 1177.
— J. O., E. n. and rheumatisme. Lancet. 26. Jan. 1907.
Trautmann, Er. exs. multif. und E. n. der Schleimhaut in ihren Beziehungen zur Syphilis. Münchner med. Wochenschr. 1906. S. 2101.
Treplin, Beitrag zur Ätiologie der Darminvaginationen. Ebenda. 1913. S. 1204.
Trousseau, Med. Klin. des Hôtel Dieu, deutsch von **Colmann. 1.** 1866.
Uffelmann, Über eine ominöse Hautkrankheit. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **10.** 1872 und **18.** 1876.
Unna, P. G., E. n. in Histopathologie der Haut. Berlin 1894. S. 116.
Veiel, Th., Natur und Beziehungen der Erythema multiforme-Gruppe. Verhandl. des 3. Intern. Derm.-Kongresses London 1896.
Weber, F., Parkes, E. n. associated with mammary tuberc. West London Med. Journ. Jan. 1912. Ref. Intern. Tbk.-Zentralbl. **6.**
Wagner, Purpura und Erythem. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **5.** 1886.
Weill, E., et Ch. Gardère, Les érythèmes infectieux au cours de la rougeole. Rev. de méd. **33.** 1913. S. 545. Ref. Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. 7. S. 413.
Willan, Robert, Die Hautkrankheiten und ihre Behandlung. Übersetzt von Friese. Breslau 1799.
Wosresensky, S., Frühsymptome der Tuberkulose und ihre Beziehungen zum Nervensystem (russisch). Ref. Intern. Tbk.-Zentralbl. **3.**

Als Erythema nodosum bezeichnen wir eine besonders bei Kindern und jugendlichen weiblichen Individuen zu beobachtende, selbständige, wahrscheinlich infektiöse Erkrankung, die mit Fieber und Störung des Allgemeinbefindens einhergeht und als charakteristische Erscheinung das Auftreten von roten Knoten an der Streckseite von Unterschenkeln und Vorderarmen aufweist.

Wir grenzen damit ein primäres, „idiopathisches" E. n., bei dem die Hauterscheinungen lediglich eines der Symptome — wenn auch das wichtigste — darstellen, scharf ab von den im Anschluß an andere Affektionen oder als toxische Erscheinungen auftretenden knotenförmigen Erythemen. Mit dem Erythema exsudativum multiforme Hebras hat das E. n., wie später ausgeführt werden soll, nichts zu tun.

Historisches. Zum erstenmal gebraucht wird die Bezeichnung Erythema nodosum von dem Franzosen Willan in dessen Lehrbuch (Die Hautkrankheiten und ihre Behandlung, übersetzt von Friese, Breslau 1799). Trousseau wies schon um die Mitte des vorigen Jahrhunderts darauf hin, daß die Lokalisation auf der Haut nur eines der Hauptsymptome, die Allgemeinerkrankung aber ebenso wichtig sei, und Hebra trennte 1874 das E. n. von dem von ihm selbst aufgestellten Krankheitsbild des E. exs. multif. ab. Seit den Veröffentlichungen Uffelmanns in den

Jahren 1872 und 1876 ist die Frage des Zusammenhangs zwischen E. n. und Tuberkulose in den Vordergrund gerückt und auch heute noch Gegenstand lebhafter Diskussion. Die Auffassung des E. n. als selbständige Erkrankung oder als bloßes Symptom verschiedenartiger Affektionen, seine Abgrenzung gegen das E. exs. m., seine Stellung gegenüber den rheumatischen und Infektionskrankheiten — alle diese Fragen findet man, je nach dem Arbeitsgebiet des einzelnen, von dem Dermatologen, dem Pädiater, dem inneren Kliniker auch heute noch sehr verschieden beantwortet. Es fehlt zwar nicht an kritischen Darstellungen des Krankheitsbildes, insbesondere sei auf das im Jahre 1899 erschienene Sammelreferat von Jadassohn hingewiesen; in den Lehrbüchern der inneren Medizin ist die Erkrankung bisher meist recht stiefmütterlich behandelt. Die nachfolgende Darstellung stützt sich neben den Ergebnissen der Literatur auf eine große Anzahl selbst gesehener Fälle; über 45 von ihnen, die ich in den letzten 3 Jahren 1910 bis 1912 in Eppendorf beobachtete, liegen mir genaue Aufzeichnungen vor, die im folgenden für die Statistik verwendet sind.

Vorkommen, Verbreitung.

Vorkommen. Das E. n. ist im großen ganzen eine nicht allzuhäufige Erkrankung. Im Gegensatz zu dem meist sehr leichten Verlauf des E. exs. m., das infolgedessen für gewöhnlich nicht im Krankenhaus, sondern in Poliklinik oder Privatpraxis zur Beobachtung gelangt, liegt beim E. n. meist eine erheblichere Störung des Allgemeinbefindens vor, so daß sicherlich ein großer Prozentsatz der Fälle in Krankenhausbehandlung kommt. Trotzdem befinden sich beispielsweise unter insgesamt rund 45000 Fällen innerer Erkrankungen (überwiegend Erwachsene!), die in den Jahren 1910, 1911, 1912 im Eppendorfer Krankenhause zur Aufnahme gelangten, nur 45 Fälle von E. n.; 6 von diesen betrafen Angestellte des Krankenhauses. Es würde sich hieraus eine **Häufigkeit** von genau 1:1000 ergeben — für Hamburg. Ganz gewiß spielen regionäre Momente auch eine Rolle; aus persönlicher Anschauung habe ich wenigstens die Überzeugung gewonnen, daß im Süden Deutschlands, wie auch im südlichen Europa, das E. n. weniger häufig vorkommt als im Norden; insbesondere haben mir schwedische und norwegische Kollegen des öfteren versichert, daß sie das E. n. in Krankenhaus und Praxis viel häufiger zu sehen bekommen. Ob diese **regionären Unterschiede** mit Klima, Rasse, Häufigkeit von Infektionskrankheiten im allgemeinen und „rheumatischen Erkrankungen" im speziellen zusammenhängen, muß dahingestellt bleiben. Über das Vorkommen von E. n. in den Tropen und bei farbigen Rassen konnte ich nichts Bestimmtes in Erfahrung bringen.

Ob der **Beruf** von wesentlichem Einfluß ist, erscheint fraglich. Bisher ist wenig darauf geachtet worden; aus der Tabelle, die Lewin 1878 in seiner Arbeit über E. exs. m. (wobei auch Fälle von E. n. mit enthalten sind) mitteilt, geht ein wesentlicher Einfluß der Beschäftigung nicht hervor. Mein Material von 45 Fällen setzt sich zusammen aus: 5 Kranken-

schwestern, 1 Pflegerin, 8 Ehefrauen (die meisten führten ihren kleinbürgerlichen Haushalt allein), 16 Dienstmädchen, 2 „Stützen", 2 Arbeiterinnen, 1 Maschinennäherin und 4 Schulkindern, sowie je 1 Koch, Bäcker, Heizer, Reisender, Arbeiter, Maschinenbauer. Hierbei scheinen in der Tat Personen zu überwiegen, die in ihrem Beruf viel zu stehen und zu gehen haben.

Die **Konstitution** spielt nach den Erfahrungen einzelner Autoren eine nicht unwichtige Rolle; nach Veiel befällt das E. n. gerne tuberkulosebelastete und dabei körperlich heruntergekommene Individuen, nach Jarisch in der Regel schlecht menstruierte Mädchen, die in ihrem Beruf viel stehen müssen. Bei meinen Fällen ist ein solcher Einfluß nicht zu erkennen, wie auch — ich habe diesem Punkte besondere Aufmerksamkeit geschenkt — sichere Beziehungen zwischen den Menses und dem Auftreten von E. n. nicht festzustellen waren. In Eulenburgs Real-Enzyklopädie findet sich die Angabe, daß gelegentlich bei Anämischen ein regelmäßiges Auftreten von Erythemknoten vor Eintritt der Menses zu beobachten sein soll. Ich bin mit Görlitz der Ansicht, daß es sich in solchen Fällen höchstwahrscheinlich nicht um idiopathisches E. n., sondern sog. „symptomatische" Formen handelt. Mit größerer Wahrscheinlichkeit ergeben sich konstitutionelle Unterschiede bei jugendlichen Patienten: von meinen 45 Fällen betrafen 3 Kinder im Alter von 10 bis 13 Jahren, die sämtlich schwächlich gebaute, zum Teil „skrofulöse" Kinder waren, während unter den 42 Erwachsenen die meisten kräftige, keineswegs tuberkulös oder sonstwie belastete Personen waren.

Moro, der an der Heidelberger Kinderklinik in den Jahren 1908 bis 1913 5 Fälle, an der Poliklinik im selben Zeitraum 4 Fälle von E. n. sah, bemerkt, daß die meisten dieser Kinder deutliche Zeichen des Lymphatismus aufwiesen und vielfach zu Purpura und anderen „Rheumatosen" disponierten, wozu noch eine besonders stark ausgeprägte Vasomotorenerregbarkeit gegenüber chemischen und thermischen Reizen komme. Bei Erwachsenen mit E. n. glaube ich eine besondere Disposition der Haut, etwa besonders dünne, zarte Beschaffenheit mit Neigung zu Dermographismus und Ekzem (welch letzteres für E. exs. m. besonders disponieren soll) ablehnen zu dürfen — in Übereinstimmung mit Jadassohn, dessen Beobachtungen über alle „disponierenden Momente" (Klimawechsel, Erkältung usw.) bei den idiopathischen Erythemen „nichts Sicheres ergaben".

Daß von den beiden **Geschlechtern** das weibliche weit überwiegt, ist allerseits schon immer hervorgehoben worden. Schlesinger fand im frühen Kindesalter keinen Unterschied; aber schon im schulpflichtigen Alter erkranken Mädchen 3 mal so oft als Knaben (Schultheß); J. O. Symes berechnet aus seinen 125 Fällen eine 3 mal größere Häufigkeit für Frauen als für Männer; St. Mackenzie hatte unter 115 Fällen 17 männliche und 98 weibliche Patienten = 1:5,7; ein Verhältnis, das mit meinem Material (7 männliche, 38 weibliche Patienten = 1:5,4) ziemlich genau übereinstimmt. Im mittleren und höheren Lebensalter scheinen Männer fast völlig immun zu sein.

Alter. Das E. n. ist eine Erkrankung des jugendlichen Alters und bei Kindern ganz besonders häufig; diese Häufigkeit geht aus den Krankenhausstatistiken von Mackenzie, J. O. Symes, wie auch der meinigen wahrscheinlich nicht deutlich genug hervor, da die betreffenden kleinen Patienten mit E. n. eben nicht in die allgemeinen Krankenhäuser, sondern in Kinderspitäler eingeliefert werden. Mackenzie notiert unter seinen 115 Fällen für das 1. Lebensjahrzehnt: 17 (4 m., 13 w.), für das II.: 44 (11 m., 33 w.), III.: 30 (1 m., 29 w.), IV.: 9 (0 m., 9 w), V.: 11 (1 m., 10 w.), über 50 Jahre 4 (sämtlich w.). Unter J. O. Symes' 125 Fällen von E. n. betrafen 20 Proz. das I., 40,8 Proz. das II., 22,4 Proz. das III. Jahrzehnt; Symes' jüngster Patient war 3 Jahre, sein ältester 68 Jahre alt. Meine 45 Fälle verteilen sich wie folgt: I. Jahrzehnt 1 (w.); II.: 17 (3 m., 14 w.); III.: 18 (1 m., 17 w).; IV.: 5 (2 m., 3 w.); V.: 1 (m.); 3 Kranke (sämtlich w.) waren über 50 (55, 56, 61) Jahre alt. Während Gerhardt in seinem Lehrbuch der Kinderkrankheiten noch angibt, daß das E. n. vor dem 5. Lebensjahr kaum angetroffen werden dürfte, liegen jetzt Beobachtungen über das Auftreten auch im ersten Kindesalter vor: Duckworth (zitiert bei Fuhrmann) beschreibt E. n. bei einem 18 monatigen Kind; Pollak sah unter 48 Fällen, die in der Allgemeinen Poliklinik zu Wien innerhalb von 2 Jahren zur Beobachtung kamen, 4 Kinder im 23. und 24. Lebensmonate; im 3. Lebensjahre waren 6, im 4. 8, im 5. 6, im 6, 4, im 7. 7, im 8. 2, im 9. 3, im 10. 1, im 11. 3, im 12. 1 und im 13. Lebensjahr 3 Kinder erkrankt. Fuhrmann beschrieb jüngst sogar E. n. bei einem Neugeborenen:

Ein kräftiges Kind (das selbst ebensowenig wie die gesunde Mutter Zeichen von Lues darbot) kam mit typischem, an der Streckseite von Unterschenkeln und Vorderarmen lokalisiertem E. n. zur Welt; Nachschub in den ersten Tagen bei erhöhter Temperatur, leicht dyspeptische Beschwerden. Die Knoten gehen innerhalb 3 Wochen unter Darbietung des üblichen Farbenspiels zurück, einige mit Hinterlassung einer leichten gelblich-bräunlichen Pigmentierung. Schleimhäute völlig frei.

Jahreszeit. Schon Hebra betonte, daß die Erytheme im April bis Mai, sowie Oktober bis November besonders häufig auftreten, eine Erfahrung, der sich zahlreiche Beobachter, u. a. auch Jadassohn anschließen, während Lewin den April als häufigsten Erkrankungsmonat, dann Januar, Juni und Dezember fand. Nach Schlesingers Beobachtungen (an Kindern) steigt das E. n. schon gegen den Winter hin an und erreicht seinen Höhepunkt im Frühjahr. Görlitz' 30 Fälle von E. n. verteilen sich auf Dezember 6, Januar 5, Februar, März, April, Mai je 4 Fälle; im September, Oktober und November kein Fall. Aus der beifolgenden Tabelle meiner Fälle (s. Tab. I) geht höchstens ein Anstieg in den Wintermonaten nach dem Frühjahr hin hervor, so daß im April bis Mai die höchsten, dann wieder im September bis Oktober die zweithöchsten Zahlen sich finden. Die Tabelle ergibt zugleich einen vergleichenden Überblick über die in demselben Zeitraum (1910 bis 1912) in den einzelnen Monaten zur Aufnahme gelangten Infektionskrankheiten; ein Parallelgehen des E. n. mit der Häufigkeit der Fälle von Gelenkrheumatismus, Angina, Scharlach oder anderen Infektionskrankheiten ist daraus nicht zu entnehmen!

Tabelle I.

Verteilung des Eryth. nodosum auf die einzelnen Monate, verglichen mit anderen Infektionskrankheiten. (Med. Aufnahmestation des Eppendorfer Krankenhauses, 1910 bis 1912.)

Monate (1910, 1911, 1912)	Eryth. nodos	Polyarthritis	Angina	Diphtherie	Scharlach	Masern	Varicellen.	Pertussis	Erysipel	Typhus abd.	Pneumonie	Monate (1910, 1911, 1912)
Januar . .	5	90	90	527	152	42	8	41	20	9	104	Januar
Februar . .	4	64	58	475	102	87	3	28	12	13	129	Februar
März . . .	5	65	52	623	84	73	4	25	10	10	124	März
April . . .	6	63	65	432	80	48	8	29	13	13	165	April
Mai	7	79	71	553	128	91	10	21	14	26	132	Mai
Juni	3	66	52	456	139	116	9	43	14	20	109	Juni
Juli	2	54	51	466	121	76	10	42	16	42	78	Juli
August . .	2	86	49	513	117	40	11	58	11	58	50	August
September .	5	49	64	618	124	37	2	52	7	36	91	September
Oktober . .	4	72	97	755	197	79	7	41	13	17	105	Oktober
November .	0	73	87	651	178	70	6	24	22	14	120	November
Dezember	2	76	108	551	188	61	1	31	17	15	158	Dezember
Summa	45	837	844	6629	1606	820	79	435	169	264	1345	

Klinisches Bild.

Das **klinische Bild** des E. n. ist, wenigstens bei den ausgebildeten Fällen, ein wohl umschriebenes, ziemlich typisches, das Prodromen, Temperaturablauf und regelmäßig wiederkehrende Symptome darbietet, wie wir solche bei den Infektionskrankheiten zu sehen gewöhnt sind. Dieses schon von Hebra 1874 genau beschriebene Durchschnittsbild des idiopathischen E. n. soll zunächst geschildert werden.

Dabei ist zuerst zu erwähnen, daß eine **Infektiosität** des E. n. immer wieder in einzelnen Beobachtungen zutage tritt: schon Lewin und Öhme sahen öfters gleichzeitige Erkrankungen; Jadassohn zitiert in seinem Sammelreferat eine ganze Anzahl solcher Mitteilungen, von denen hier folgende kurz wiedergegeben seien: epidemisches Vorkommen ist von Rigler 1842 für die Türkei, von G. v. Gall 1858 in Bosnien*), O. Brunn 1885 für eine kleine Epidemie in Jütland, von Hochsinger für Wien beschrieben; Appert behandelte in einer Familie eine Anzahl von Kindern an scheinbar verschiedenartigen Erkrankungen (Bronchitis, Pneumonie, Status typhosus), die zum größten Teil durch ein E. n. eingeleitet wurden; Lannois sah 3 Infektionen im Hospital (nachdem ein Patient mit E. n. und Rheumatismus aufgenommen war), Brunner in derselben Wohnung bei 2 Familien mehrere Fälle nacheinander. Para: ein Mädchen wird in einer Pension von E. n. befallen, wird nach Hause und in dasselbe Bett mit einer jüngeren Schwester gebracht: nach 9 Tagen

*) Ob es sich bei den Fällen Riglers und v. Galls wirklich um echtes E. n. gehandelt hat, und nicht um ein Erythem im Anschluß an andere Infektionskrankheiten (z. B. Cholera), muß dahingestellt bleiben.

erkrankt auch diese. Fürbringer spricht sich ebenfalls für die Infektiosität des E. n. aus, weil auf seiner Krankenabteilung 3 Frauen gleichzeitig E. n. akquiriert hatten. André Moussons (zitiert bei Kuhn) sah der Aufnahme eines Kindes mit E. n. in einen Krankensaal 2 mal Erkrankung eines Bettnachbarn an derselben Affektion folgen (Inkubationszeit bis zu 10 Tagen); Heim (ebenfalls zitiert bei Kuhn) berichtet: ein an E. n. erkranktes Kind wurde seinem Schwesterchen beigelegt, nach 10 Tagen trat auch bei diesem auf den Unterschenkeln das typische E. n. auf. Broemum teilt 2 Fälle von familiärem Auftreten mit: im ersten Fall handelt es sich um 2 Brüder, die gleichzeitig nach Diphtherie an E. n. erkranken, im 2. Fall erkrankte ein Bruder einen Tag nach dem andern, eine Erkrankung war hier nicht vorangegangen. Auch L. Symes beschreibt mehrere Fälle, die anscheinend für die infektiöse Natur des E. n. sprechen (Erkrankungen mehrerer Kinder in einem Hospital oder im selben Haus). Nach Görlitz sah auch v. Starck in Kiel Eruptionen von E. n. hintereinander bei Geschwistern auftreten. Kann man nach den hier angeführten Berichten kaum mehr bezweifeln, daß das E. n. gelegentlich kontagiös aufzutreten vermag — ich selbst habe, wie viele andere, nie Derartiges beobachtet —, so ist nach allem das Kontagium jedenfalls als ein schwaches anzusehen, das wohl nur bei einer bestimmten besonderen Disposition, bei Kindern eher als bei Erwachsenen, zu infizieren vermag.

Als **Inkubationszeit** wäre nach dem Mitgeteilten eine Frist von 9 bis 10 Tagen anzunehmen; einzelne (z. B. J. O. Symes) geben freilich erheblich längere Zeiten an.

Prodromalerscheinungen können in leichten Fällen ganz fehlen oder jedenfalls der Aufmerksamkeit von Arzt wie Patient entgehen. Bei Kindern zeigen sich die Prodromi oft besonders am Magendarmkanal, bei Erwachsenen eröffnet Fieber von remittierendem Typus sowie die Gesamtheit der auch bei anderen Infektionskrankheiten zu beobachtenden Allgemeinerscheinungen: Appetitlosigkeit, Gliederschmerzen, Abgeschlagenheit das Bild. Initialer Schüttelfrost ist öfters anamnestisch festzustellen; sehr häufig ist, wie schon Boeck 1883 betonte, der Beginn mit Angina. Unter meinen 45 Fällen findet sich 9 mal, also in 20 Proz. Angina als Initialsymptom verzeichnet; meist handelte es sich um leichtere follikuläre Anginen, deren Abstrich — soweit darauf untersucht wurde — teils Staphylokokken, teils Pneumokokken oder seltener Streptokokken aufwies. Die Angina pflegt dem Ausbruch des Exanthems 3 bis 7 Tage oder noch länger vorauszugehen, es kann auch, wie die beifolgende Abb. 1 deutlich zeigt, ein mehrtägiges fieberfreies Intervall zwischen Angina und Beginn des Fiebers liegen. Solche Fälle — bei Jadassohn, S. 762, finden sich zahlreiche dieser Art aufgezählt — legen natürlich die Annahme sehr nahe, die Tonsillen als Eintrittspforte für das vermutliche Virus anzusehen, in Analogie mit der Rolle, die wir den Tonsillen für die Entstehung rheumatischer Affektionen zuschreiben. Einmal sah ich unter meinen Fällen eine Angina hinterher, 10 Tage nachdem das E. n. sich eingestellt

hatte, auftreten; **3 mal** war längere Zeit zuvor eine Blinddarmoperation ausgeführt worden.

In vielen Fällen eröffnet ein Schüttelfrost, gelegentlich mit Erbrechen, oder ein Ohnmachtsanfall plötzlich das Krankheitsbild mit Fieber, oder letzteres stellt sich allmählich ein und hält dann, oft unter schwerer Störung des Allgemeinbefindens (Kopfschmerz, Schlaflosigkeit, Verdauungsstörungen) einige Tage lang an, ohne daß zunächst irgendeine Ursache dafür nachzuweisen wäre. Meist allerdings wird schon in dieser Zeit über unbestimmte Muskel- und Gelenkschmerzen, hauptsächlich in Fuß-, Knie- und Handgelenken geklagt. Conjunctivitis, katarrhalische Erscheinungen an den oberen Luftwegen, oder Schleimhautveränderungen in Mund- und

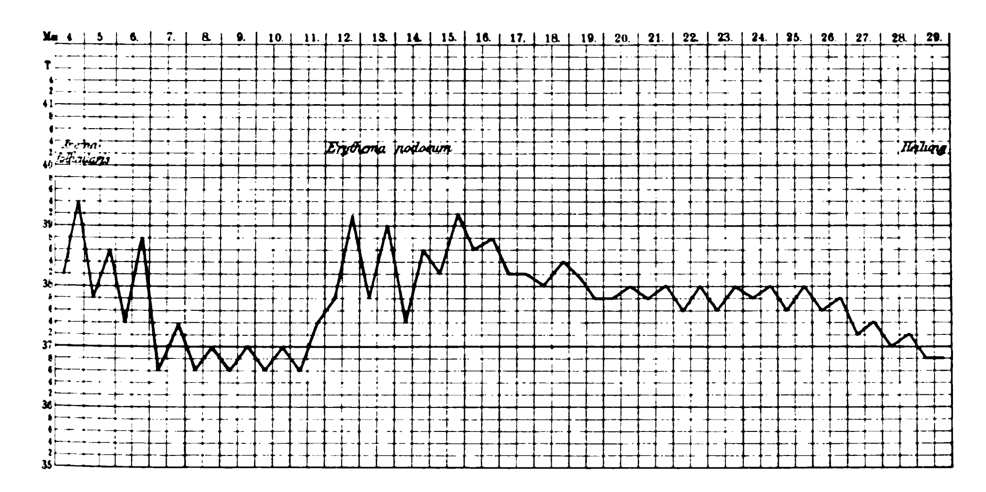


Abb. 1. Frau R. 50 Jahre alt. E. n. nach Angina.

Rachenhöhle (abgesehen von Angina) fehlen im Invasionsstadium wie später.

Die **Temperatur** kann gleich in den ersten Tagen auf 39° und darüber ansteigen, in leichten Fällen hält sie sich um 38°; von Anfang an völlig fieberlos verlaufen selbst leichteste Fälle wohl nur ganz selten. Mit dem Ausbruch des Knotenausschlags, der meist am 3. oder 4. Tage erfolgt und nicht selten das bis dahin unklare fieberhafte Krankheitsbild plötzlich klärt, wird in der Regel das Maximum der Temperatur, 39° oder 40°, selbst 41° erreicht, dann erfolgt ein allmählicher Abfall; im großen ganzen pflegt das Fieber so lange anzuhalten, bis die letzten Nachschübe des Erythems aufgetreten sind, nicht selten aber auch beträchtlich länger. Es ergibt sich hieraus in leichten Fällen eine Gesamtdauer des Fiebers von wenigen Tagen, in schweren Fällen von 2 bis 3 Wochen und darüber. Der Abfall des Fiebers zur Norm erfolgt fast immer lytisch, ganz selten plötzlich (Beispiel Fall 30: 34jähriger Heizer, am 5. Krankheitstage mittags eingeliefert mit 40,7° C; Temperatur fällt am selben Abend, ohne Medikamente, auf 37,8, von da ab fieberlos). Wo der Fieberabfall länger als 8,

höchstens 14 Tage nach Auftreten der letzten Nachschübe von Knoten auf sich warten läßt, hat man allen Grund, mit dem Eintritt von Komplikationen (Herz, Gelenke und anderes) zu rechnen. Die beigegebene Abb. 2 diene als Beispiel eines mittelschweren Falles von reinem E. n. ohne Angina und Gelenkerscheinungen. Die farbige Abbildung (A) illustriert das Aussehen des Exanthems am 6. Krankheitstage. — Gelegentlich kommen indes doch Fälle zur Beobachtung, in denen sich das Fieber ohne Grund sehr lange hinziehen kann; ich sah z. B. bei einer 26 jährigen Frau 4 Wochen lang Fieber zwischen 38 und 39⁰, dann noch 2 Wochen lang erhöhte Temperatur ohne die geringste sonstige Ursache (Endokard, Lungen usw.), und ohne daß Nachschübe des E. n. auftraten.

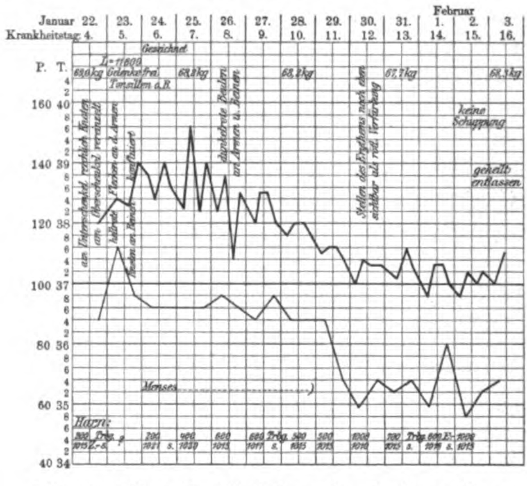


Abb. 2. Clara C., 24 Jahre alt. Reines E. n. ohne Gelenkschmerzen.

Der **Ausschlag** tritt wohl meistens gleich in den ersten Tagen der Erkrankung auf, wird aber von den Kranken, zumal in leichten Fällen und bei indolenten Personen, häufig erst später gelegentlich oder vom Arzt entdeckt. Fast ausnahmslos sind es die Schienbeinkanten, an denen die Knoten in wenigen Stunden hervorschießen als erbs- bis pfennig- bis markstückgroße und noch größere, anfangs rosenrot, später blaurot bis kupferrot gefärbte, leicht erhabene Beulen. Ihre Form ist meist eine rundliche, nicht selten aber auch eine mehr ovale, wobei die größere Achse des Ovals in der Längsrichtung der Extremität liegt. Die beigefügten zwei farbigen Abbildungen soll des an Aussehen der Erythemknoten bei zwei mittelschweren Fällen (s. **Abb. I** und **Abb. II**) illustrieren, eine instruktive Wiedergabe von E. n. **findet sich auch** in **Jacobys Atlas**, sowie bei Jochmann, Handb. d. inn. Med. **1.** S. 746. Abb. 200. Die Haut läßt sich über den Knoten nicht oder nur wenig verschieben, der tastende Finger fühlt, daß es sich um eine die ganze Haut und Subcutis durchsetzende Exsudation handelt, die auf dem darunter liegenden Knochen oft wenig verschieblich zu sein scheint und so völlig den Eindruck einer tüchtigen Kontusion mit Blutung unter die Haut und das Periost erweckt. Wo die Schmerzhaftigkeit eine solche Prüfung zuläßt, kann man gelegentlich sehen, daß der Fingereindruck bestehen bleibt, oder auch der Knoten fast ganz sich wegdrücken läßt. Die Abgrenzung der Knoten gegen die Umgebung ist eine unscharfe; meist ergibt die Palpation, daß die Resistenz (die im Zentrum häufig derber ist als an der Peripherie) weiter sich erstreckt als die äußerlich sichtbare Hautveränderung; kleinere

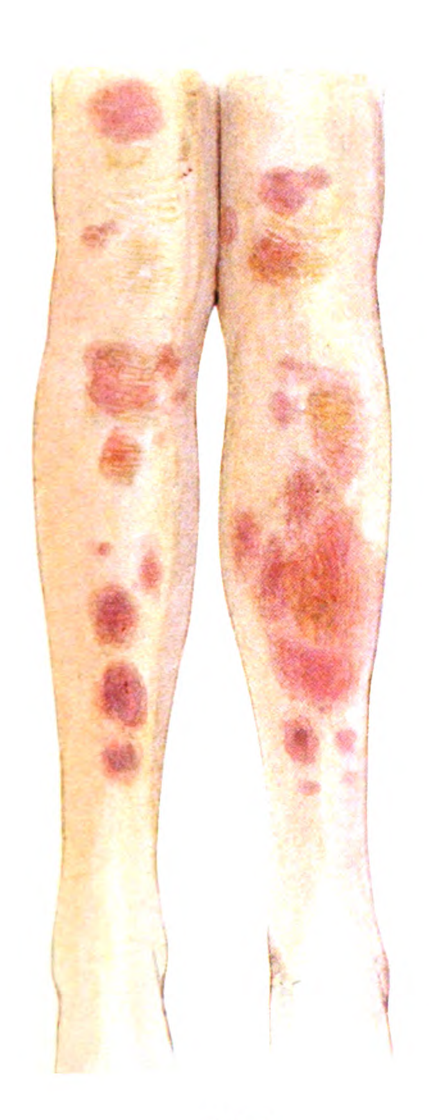


Abb. I.
Clara C. 24 J. (6. Krankheitstag)
(s. Kurve auf Abb. 2).

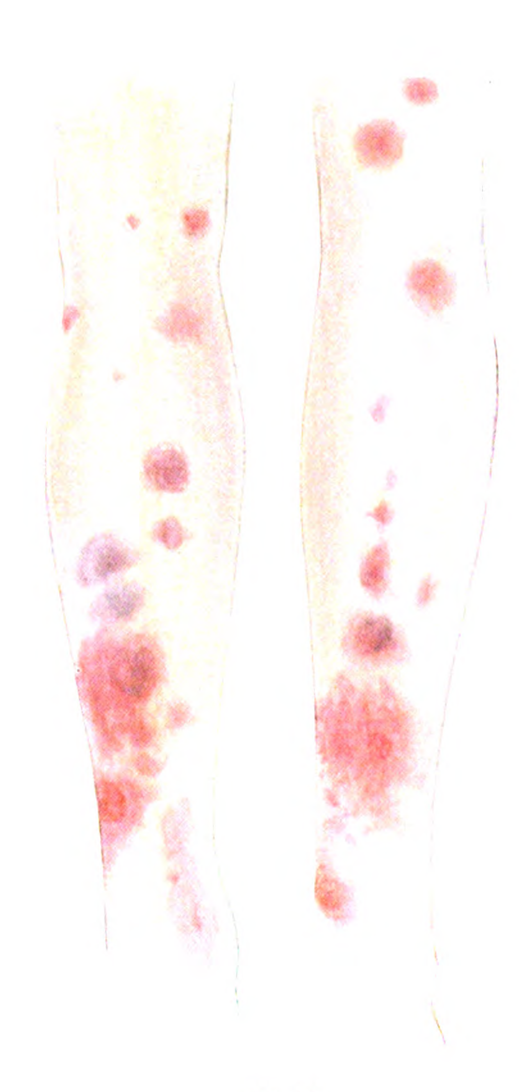


Abb. II.
Emma G. 61 J. (17. Krankheitstag)
(s. Kurve auf Abb. 4).

Verlag von Julius Springer in Berlin.

Knoten sind oftmals überhaupt nur durch das Gefühl nachweisbar. Die Epidermis über den Knoten ist glatt und sieht leicht gespannt aus. Stets sind die Knoten teils spontan, teils auf leichten Druck exquisit schmerzhaft; nicht ganz selten bestehen auch irradiierte Schmerzen in der Umgebung, so daß gelegentlich die ganze Tibia druckempfindlich erscheint; in einem von Lewin erwähnten Falle waren die Knochenschmerzen so intensiv, daß zuerst an Osteomyelitis gedacht wurde! Juckreiz stellt sich selten (nach Hebra nie) an den Knoten ein, manchmal tritt er erst bei der Abheilung auf. An der Peripherie der Knoten ist die Haut oftmals leicht ödematös, insbesondere ist ein geringes Ödem der Tibiakante häufig vorhanden. Meistens treten die Knoten von vornherein in ihrem endgültigen Umfang auf und zeigen nur selten ein peripheres Wachstum, wobei der Knoten im Zentrum blasser und dünner wird. Durch Zusammenstehen mehrerer flächenhaft ausgebreiteter Knoten, oder indem zwischen nahe beisammen stehenden Knoten neue aufschießen, können bis handgroße und noch größere Hautstellen zu blauroten bis gelb-grünlichen Knoten zusammenfließen und so völlig den Eindruck ausgedehnter Kontusionen darbieten. Manchmal zeigt sich, daß die Knoten an solchen Stellen, die zuvor gedrückt waren (z. B. am Fußrücken durch den Druck des Stiefels) erst später auftreten, nachdem bei Bettruhe der Druck in Wegfall gekommen war. Die anfangs nur wenig prominierenden Knoten werden im Laufe eines oder mehrerer Tage dicker, erhabener und präsentieren sich als halbeiförmige, gelegentlich bis kleinapfelgroße Knoten, die allmählich eine dunkelblaurote Färbung annehmen und weiterhin das ganze Farbenspiel der Blutfarbstoffumwandlung aufweisen. Nach 2- bis 4- bis 8tägigem Bestehen werden sie dünner und verschwinden, erst für das Auge, dann für das Gefühl entweder völlig, oder es bleibt ein leicht pigmentierter Hautfleck zurück. Eine Schuppung tritt in der Minderzahl der Fälle ein (Kuhn verzeichnet sie in 3 von 22 Fällen, bei meinem Material 4 mal unter 45 Fällen), sie beginnt meist an den Rändern des früheren Knotens, ist meist kleienförmig wie bei Masern, selten lamellös. Stets erfolgt eine völlige Resorption der Knoten, ohne jede Narbenbildung, niemals erfolgt Vereiterung. Nach dem Aufstehen sieht man gelegentlich an den betr. Stellen der Unterschenkel ein „bläuliches Anlaufen" noch einige Zeit lang hinterher.

Schlesinger sah bei Kindern auf den Knoten Phlyktänen sich — allerdings sehr selten — entwickeln, in einem seiner Fälle, „wo zum E. n. hämorrhagische Erscheinungen hinzutraten", kam es zu ulcerösem Zerfall der Knoten. Gangrän oder Zerfall der Knoten ist von Demme, Wagner und anderen behauptet worden, wird aber von allen neueren Autoren in Abrede gestellt; die von Demme beschriebenen Fälle sind sicherlich kein reines idopathisches Erythema nodosum gewesen. Von mancher Seite, z. B. Schlesinger, wird angegeben, daß die Knoten des E. n. — in Analogie zu den hämorrhagischen Masern und Pocken — in seltenen Fällen frühzeitig einen hämorrhagischen Charakter annehmen können, wodurch dann fließende Übergänge zur Purpura sich ergeben. Gewiß gibt es Fälle, wo eine Abgrenzung flächenhafter Erythemknoten von

stark prominierenden Purpuraaffektionen Schwierigkeiten machen kann, doch ist eine Trennung wohl stets möglich. Erinnert sei übrigens an das Zusammenvorkommen von Erythemen und Purpura, Peliosis rheumat., das von Wagner und anderen besonders betont wurde; vielleicht bildet auch, wie Mackenzie annimmt, der Gelenkrheumatismus das Bindeglied zwischen E. n. und der Purpura. — Ein urticariaartiger Charakter der Erythemknoten ist selten.

Die Zahl der Knoten ist in den verschiedenen Fällen eine recht wechselnde, manchmal sind es nur wenige, die dann fast stets auf die Schienbeinkante beschränkt bleiben, meist finden sich beiderseits an der Streckseite der Unterschenkel etwa 5 bis 8 Knoten. Während die zuerst aufgetretenen fast ausnahmslos auf der Schienbeinkante lokalisiert sind, treten in den nächsten Tagen, oftmals von Temperaturanstieg begleitet, Nachschübe neuer Knoten hauptsächlich an den oberen Extremitäten auf, und zwar an der Streckseite des Vorderarms, speziell entlang der Ulnarkante, so daß dann an jedem Glied etwa 5 bis 8, insgesamt 20 bis 30 Knoten wahrzunehmen sind. Meist sind die Knoten an den oberen Extremitäten kleiner als die an der Tibia; oftmals kommt es bei den Nachschüben überhaupt nicht zur Entwicklung richtiger Beulen, sondern nur zum Auftreten von kleinen papelähnlichen Eruptionen (Kuhn). Görlitz sah unter 30 Fällen 20 mal nur die unteren Extremitäten allein befallen. Einmal sah ich, am 18. Krankheitstag, ein richtiges „Wiederaufflackern" der schon fast völlig abgeblaßten Knoten am Schienbein bei Einsetzen eines Nachschubes an den Vorderarmen.

Die Lokalisation an den Streckseiten von Unterarm und Unterschenkel, speziell entlang der Tibia- und Ulnakante ist so regelmäßig und charakteristisch, daß man gut tut, in jedem Falle von „Rheumatoiderkrankung" an diesen Stellen auf Knoten zu fahnden; damit wird mancher sonst unbemerkt gebliebene Fall von E. n. aufgedeckt werden. Die Beugeseiten der Extremitäten sind nur ganz ausnahmsweise befallen — ich sah einige Male einen oder den anderen Knoten an der Wade und am Gesäß —, während auf die Streckseiten von Oberschenkel und Oberarm, besonders in schweren Fällen, einzelne Knoten überzugehen pflegen; in der Umgebung von Kniescheibe und Ellbogen sind sie recht häufig anzutreffen, ebenso über dem Fußgelenk, Fußrücken, Handgelenk und Handrücken. Auf dem Rumpf sind so gut wie nie Knoten zu beobachten, im Gesicht außerordentlich selten: Pfeiffer sah einen Knoten am Kinn, Kaposi einen solchen am Augenlid, durch den dasselbe enorm geschwollen war, Schlesinger einen an der Stirn, ich selbst sah bei einem schweren Fall (17 jähriger Koch, gleichzeitig Hilusdrüsentuberkulose, s. Abb. 7) Nachschübe typischer Erythemknoten im Gesicht, auf den Wangen, an der Nase und gleichzeitig am Knie. Bei Kindern scheint die allgemeine Ausbreitung des E. n. häufiger als bei Erwachsenen zu sein (Görlitz). Auffällig ist die meist symmetrische Lokalisation der Knoten, insofern in der Regel beide Unterschenkel, wenn auch oft erst im Zeitraum von einigen Tagen, eine ungefähr gleichmäßige Aussaat von Knoten aufweisen — eine Erscheinung, die das E. n. mit anderen Hautaffektionen teilt, beispielsweise mit Variola

oder den Knötchen des Rheumatismus nodosus, wie solches von Frank, vor kurzem auch bei einem Fall meiner Beobachtung festgestellt werden konnte.

Weshalb die Erythemknoten mit solch besonderer Vorliebe gerade an der Tibia- und Ulnarkante sich lokalisieren, ist vorläufig noch nicht recht verständlich (Jadassohn). Erich Hoffmann glaubt, daß der besondere Bau der Venen am Unterschenkel der Abfassung von Erregern (Staphylokokken?) aus dem Blut besonders günstig sein könnte, oder daß vielleicht die derbe Beschaffenheit der an den Extremitätenstreckseiten den Muskeln besonders fest angefügten Fascien eine gewisse Bedeutung haben könnte, indem durchtretende Venenäste bei starken Bewegungen zerrend und mechanisch irritierend auf die subcutanen Venen zu wirken vermöchten.

Ob das E. n. gelegentlich auf den **Schleimhäuten** vorkommt, muß m. E. vorläufig noch als sehr fraglich bezeichnet werden. Bei E. exs. m. ist eine Mitbeteiligung der Schleimhäute nicht ganz selten, und bei einem Teile der als „E. n. der Schleimhaut" beschriebenen Fälle lag gewiß gar kein E. n., sondern das von manchen früheren Autoren nicht scharf davon abgegrenzte E. exs. m. vor. Die von Trautmann aus der Literatur gesammelten 6 Fälle von E. n. der Schleimhaut sind von diesem Standpunkt aus zu beurteilen, jedenfalls handelt es sich bei diesen Fällen nicht um das reine, idiopathische E. n. Auch die von ihm selbst beobachteten 7 Fälle von E. n. der Schleimhaut bei Kranken mit Lues-Anamnese sind keineswegs sehr überzeugend: teils scheint es sich hierbei doch um luische Manifastationen gehandelt zu haben, teils um E. exs. m., wie er denn selbst angibt, daß seine Fälle in der Mehrzahl beide Erythemformen (E. n. und E. exs. m.) gleichzeitig aufwiesen, und daß seinem Eindruck nach „zwischen beiden nur ein Gradunterschied in der Intensität der entzündlichen Erscheinungen bestehen" — eine Verschmelzung, die, wie unten zu besprechen ist, aufs energischste abgelehnt werden muß.*)

Einmal beobachtete ich (Fall 23, 19jähriges Dienstmädchen) am 4. Krankheitstag gleichzeitiges Auftreten von E. n. an den Unterschenkeln und von symmetrischen Phlyktänen an beiden Augen.

Über das Verhalten der **Netzhaut** beim E. n. konnte ich in der Literatur keine Angaben finden. Soweit darauf untersucht wurde, zeigte sich bei meinen Fällen kein irgendwie bemerkenswerter Befund.

Lymphangitis und Lymphadenitis im Anschluß an E. n. werden von Scheby-Buch (zitiert bei Jadassohn) erwähnt; andere Beobachter haben, wie ich selbst, niemals Derartiges gesehen. Hebra beschrieb allerdings Fälle, wo die Knoten längs des Verlaufs der Lymphstränge sich so aneinanderreihten, daß sie die gewöhnlichen Erscheinungen einer Lymphangitis darboten. In manchen Fällen glaubte ich bei tiefer Palpation der Unterschenkelvenen das eine oder andere Mal einen druckempfindlichen Strang zu fühlen, eine sichere Thrombophlebitis konnte ich jedoch während des E. n. niemals feststellen, nur einmal als Nachkrankheit (s. unten).

*) Der von Breda beschriebene Fall („diffuses E. n. auf der Haut, im Mund, Larynx, Trachea und rechten Testikel") weicht so sehr von dem gewöhnlichen Bild des E. n. ab, daß er kaum als Beweis für das Vorkommen von E. n. auf den Schleimhäuten herangezogen werden kann.

Das **Allgemeinbefinden** der an E. n. Erkrankten ist in verschiedenem Maße alteriert: manche Fälle verlaufen sehr leicht, fast fieberlos und mit nur geringen subjektiven Beschwerden, andere bieten das volle Bild einer schweren infektiösen Allgemeinerkrankung mit schlechtem Schlaf und Appetit, Gefühl von Schwere in allen Gliedern und Gelenken, Kopfschmerzen und starkem Krankheitsgefühl; bei Kindern kann es, wie Schlesinger schon erwähnt, zu typhöser Prostration kommen. Im großen ganzen geht die Schwere der Erkrankung, als deren Indikator meist die Temperatur dienen kann, parallel der Ausdehnung des Knotenausschlages und der Intensität und Dauer der Nachschübe. Daß auch diesen „schweren Fällen" doch eine gutartige Erkrankung zugrunde liegt, geht aus der raschen Gewichtszunahme und der meist schnellen Erholung hervor, die auch in solchen Fällen — falls keine Komplikationen sich eingestellt hatten — die Rekonvaleszenz auszeichnet.

Verhalten der einzelnen Organe während der Erkrankung.

Die **Lungen** bieten in einzelnen Fällen die Erscheinungen einer leichten Bronchitis dar; eine Beteiligung der Pleura konnte ich in meinen Fällen niemals bemerken, von einzelnen Beobachtern wird das Auftreten einer Pleuritis als nicht allzu selten (Mackenzie 1:115, Görlitz 1:30) angegeben, wie überhaupt Beteiligung seröser Häute häufig sein soll (Veiel, Mackenzie u. a.). In zweien meiner 45 Fälle war eine Spitzenaffektion nachzuweisen, die zweifelsohne schon vor Einsetzen des E. n. bestanden hatte, ein Fall hatte Hilusdrüsentuberkulose (s. unten, Abb. 7). Über die Beziehungen des E. n. zur Lungentuberkulose und Tuberkulose überhaupt soll unten zusammenfassend berichtet werden.

Kreislauforgane: Der Puls ist während der Zeit des Fiebers, häufig auch noch einige Tage nach Abfall desselben, entsprechend der Temperatursteigerung beschleunigt auf 90 bis 110 bis 120 Schläge, meist gut gefüllt, nicht dikrot, der Blutdruck in der Regel innerhalb der Norm. Oftmals ist in den ersten Krankheitstagen schon eine leichte Irregularität der Herzaktion festzustellen, die auch als vorübergehende Erscheinung in der 2. und 3. Krankheitswoche sich bei schwereren Fällen gelegentlich einstellt; einmal beobachtete ich in der Rekonvaleszenz (24 jährige Krankenschwester, früher Angina) Irregularität mit Extrasystolen, die im Elektrokardiogramm den Typus rechtsseitig ausgelöster Extrasystolen aufwiesen und erst nach einigen Wochen allmählich verschwanden, es erfolgte völlige dauernde Heilung. In anderen Fällen kann man bemerken, daß die anfangs reinen Herztöne im weiteren Verlauf unrein werden oder selbst ein systolisches Geräusch an der Herzspitze sich ausbildet (ohne daß ein Gelenkrheumatismus vorher oder gleichzeitig bestand); die Entwicklung eines richtigen Klappenfehlers während oder nach einem E. n. gehört jedenfalls zu den Seltenheiten. Ich habe Derartiges nie, dagegen die Verschlimmerung eines zuvor schon bestehenden Vitiums mehrfach beobachtet. In fast allen meinen Fällen, bei denen

sich eine Beteiligung des Myokards oder Endokards zeigte (insgesamt 8 von 45), war Angina vorausgegangen, so daß es nahe liegt, auf letztere und nicht auf das E. n. die Herzaffektion zu beziehen. Mackenzie erwähnt in seinem Referat auf dem Londoner Dermatologenkongreß 1896 unter 115 Fällen von E. n. 9 mal Herzklappenfehler (sämtlich bei weiblichen Patienten) und Görlitz sah Endokarditis bei E. n., auch ohne das Bindeglied des Rheumatismus 3 mal unter seinen 30 Fällen; Kuhn sah bei 22 Kindern mit E. n. 7 mal vorübergehende Affektion des Endoresp. Myokards.

Gelenke. Die Beteiligung der Gelenke am Gesamtkrankheitsbild des E. n. ist eine wechselnde. Sieht man ab von den allgemeinen Muskel-, Knochen- und Gelenkschmerzen, die beim E. n. wie bei jeder Infektionskrankheit besonders im Beginn oft stark hervortreten können und berücksichtigt man, daß im Kindesalter Gelenkaffektionen an sich selten sind und deshalb wohl auch Gelenkschmerzen „nicht zu dem für das Kindesalter charakteristischen Bild des idiopathischen E. n. gehören“ (Schlesinger), so lassen sich bezüglich des Verhaltens der Gelenke 3 Verlaufsformen unterscheiden: 1. Fälle von reinem E. n., bei denen die Gelenke von Anfang bis zu Ende frei von jeder Schmerzhaftigkeit bleiben, wo auch früh niemals Gelenkrheumatismus vorlag; Fälle, bei denen häufig gerade keine Angina dem E. n. voranging. Die oben mitgeteilte Abb. 2 stellt ein Beispiel solchen reinen Verlaufs dar. 2. Häufiger als diese Form finden sich Fälle, bei denen eine „Rheumatoiderkrankung“ das Krankheitsbild eröffnet oder begleitet, nachdem eine Angina häufig, aber nicht immer, vorangegangen ist. Meist klagen die Kranken über Schmerzen in den dem Sitz des E. n. benachbarten Gelenken, am häufigsten also im Fuß- und Kniegelenk, sodann in Hand- und Ellbogengelenk, seltener in den Fingergelenken. Die objektive Untersuchung ergibt ziemlich normalen Befund, insbesondere keine Schwellung der Gelenke, die Haut über denselben pflegt nicht gerötet zu sein, die Beweglichkeit ist lediglich wegen der Schmerzen herabgesetzt. Als Beispiel dieser Verlaufsform diene Abb. 3, während in Abb. 4 ein schleichender Beginn mit Gelenkschmerzen vorangegangen war, welch letztere mit Auftreten des Erythems verschwanden. Salicylpräparate, Phenacetin u. a. wirken meist prompt günstig gegen diese rheumatoiden Schmerzen. 3. Endlich gibt es Fälle, in denen sich echter Gelenkrheumatismus mit dem E. n. verknüpft.

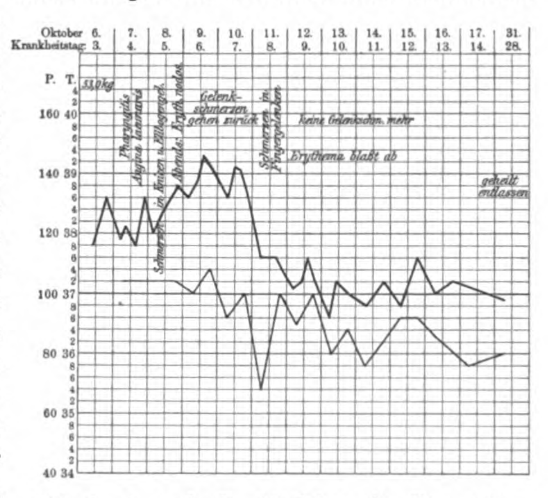


Abb. 3. Amanda B., 19 Jahre alt. E. n. mit Rheumatoid.

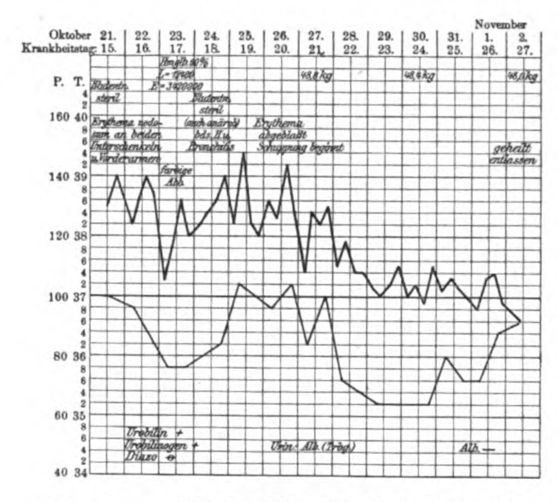


Abb. 4. Emma G., 61 Jahre alt. E. n. nach schleichendem Beginn mit Gelenkschmerzen.

Die Polyarthritis kann dem Ausbruch des E. n. vorangehen; Abb. 5 demonstriert einen solchen Fall:

27jährige Krankenschwester, vor 3 Jahren Gelenkrheumatismus; 6. I. mit Angina erkrankt, ab 10. I. fieberfrei, am 21. I. Beginn der II. Polyarthritis ac. rheumat. mit Schmerzen und Schwellung des r. Ellbogen- und Handgelenks, 2 Tage später E. n. am l. Unterschenkel, am nächsten Tage Schwellung von Hand-, Fuß- und Kniegelenk links, sowie der r. Schulter; wieder einen Tag später ausgedehntes E. n. an beiden Unterschenkeln. Herz stets frei. Heilung.

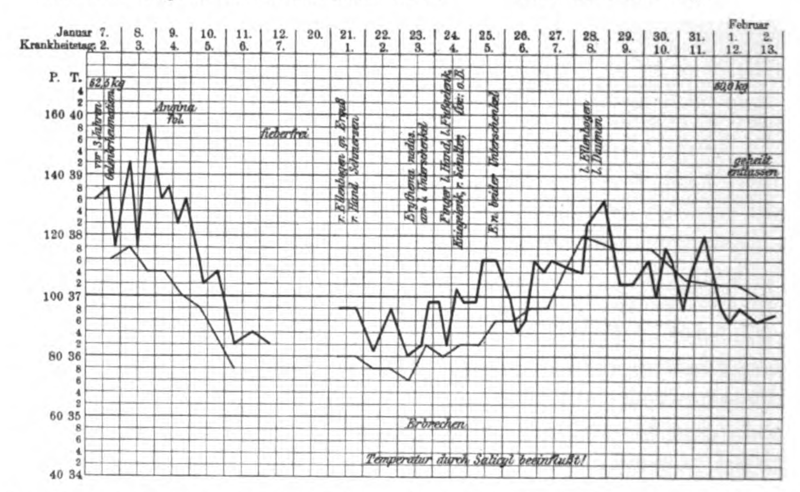


Abb. 5. Frieda K., 27 Jahre alt. Angina — Polyarthritis ac. rheumat. (Rezidiv) — E. n.

Oftmals tritt das E. n. dann völlig in den Hintergrund, wird von den Patienten überhaupt nicht bemerkt und erst vom Arzt festgestellt, wie in folgendem Fall (37):

21jähriges Dienstmädchen, Anfang März mit Halsschmerzen erkrankt, danach Mittelohreiterung und Ohrlaufen; 20. III. starke Schmerzen im r. Hüft- und Kniegelenk. Bei Krankenhauseintritt am 22. III. wird ein E. n. am l. Knie und der r. Tibia bemerkt, das nach wenigen Tagen abblaßt, daneben bestand ein schwerer, hartnäckiger Gelenkrheumatismus mit zahlreichen Nachschüben und Herzbeteiligung.

Nicht selten stellt sich das E. n. nicht sofort, sondern erst bei einem Nachschub der Polyarthritis ein, z. B. (Fall 41):

17jähriges Dienstmädchen; vor 5 Jahren Scharlach, 5. II. erkrankt mit Polyarthritis, hauptsächlich in Knie- und Fußgelenken. Am 27. II., nachdem inzwischen

die Gelenke wieder völlig frei, die Temperatur normal geworden war, aufs neue Schwellung der Fußgelenke, gleichzeitig Auftreten roter Beulen an Unterschenkeln und Vorderarmen, systol. Geräusch am Herzen, das später verschwand. Rasche Heilung.

Oder das E. n. tritt erst in voller Rekonvaleszenz eines echten Gelenkrheumatismus auf, wie in Fall 42:

29jährige Arbeiterfrau, vor 10 Jahren Gelenkrheumatismus. 25. IV. mit Halsentzündung und Gelenkrheumatismus erkrankt (beide Fuß- und Kniegelenke, später Hand-, Finger- und Schultergelenke, Wirbelsäule). Ab 12. V. fieberfrei, nimmt aber weiterhin noch 6 g Natr. salic. täglich. Am 15. V. tritt ein E. n. an beiden Schienbeinkanten auf, ohne Fieber; rascher Rückgang. Heilung. Bemerkenswert ist hier das Auftreten von E. n. trotz dauernder Verabreichung großer Salicyldosen.

Selten nur ist das umgekehrte Verhältnis zu bemerken, daß erst ein E. n. auftritt und in der Rekonvaleszenz desselben sich eine Polyarthritis einfindet. Die Beziehungen des E. n. zur Angina und zum Gelenkrheumatismus zugleich illustriert endlich nachfolgender, zurzeit in meiner Behandlung stehender Fall:

18jähriges Kleinmädchen, als Kind Masern und Scharlach; mit 11 Jahren I. Gelenkrheumatismus (ohne Erythem!) mit nachfolgendem Herzfehler. März 1912 Appendektomie. Während der Rekonvaleszenz (im Eppendorfer Krankenhaus) Angina, einige Tage später E. n. am Unterschenkel und Vorderarm (selbst beobachtet). Mai 1913 II. Gelenkrheumatismus, wieder mit E. n. Am 20. IX. 1913 III. Gelenkrheumatismus (r. Knie- und Fußgelenk), am 1. X. das III. E. n. am r. Schienbein und Unterarm. Während des I. Anfalles von E. n. im März 1912, sowie beim III. Anfall im Oktober 1913 war eine merkliche Verschlimmerung der von früher her bestehenden Mitralinsuffizienz eingetreten.

Macht man sichs zur Regel, in der Anamnese eines jeden Gelenkrheumatismus-Patienten eingehend nach früherem E. n. zu fragen, so findet sich doch nicht ganz selten die Angabe, daß „rote Beulen am Schienbein und Unterarm" früher einmal die Polyarthritis begleiteten; ich konnte so in den letzten 3 Jahren 7 mal in der Anamnese von Polyarthritis-Fällen E. n. nachweisen; umgekehrt hatten von 45 Fällen mit E. n. 9 = 20 Proz. laut Anamnese früher Gelenkrheumatismus gehabt.

Unter meinen 45 Fällen waren 15 mal = in 33 Proz. die Gelenke völlig frei, 21 mal = in 47 Proz. waren Erscheinungen von Rheumatoid festzustellen, d. h. Schmerzen in nicht veränderten Gelenken, und 9 mal = in 20 Proz. bestand gleichzeitig, vorher oder nachher ein echter Gelenkrheumatismus.

Die Beziehungen zwischen E. n. und Gelenkrheumatismus sowie rheumatischen Affektionen überhaupt mögen hier gleich Besprechung finden. Nach Veiel sind solche Beziehungen „nicht bestimmt zu leugnen", aber selten; nach Pye-Smith (zitiert bei Veiel) trat unter 400 Fällen von akutem Gelenkrheumatismus nur 2 mal E. n. hinzu; Komplikationen mit chronischem Rheumatismus oder Gicht sah Veiel überhaupt nie; ich ebensowenig. Besonders bemerkenswert sind die Zahlen, die Mackenzie 1896 mitteilte: er sah unter 233 Fällen von E. n. 43 mal = in 19 Proz. gleichzeitig echten Gelenkrheumatismus (was mit meinem Beobachtungsmaterial [s. oben] genau übereinstimmt) und 2 mal Gicht. In der Diskussion zu Mackenzies Londoner Vortrag präzisierte Boeck-Christiania, ein erfahrener Kenner des E. n., seinen Standpunkt dahin: „Für mich sind Gelenkrheumatismus, E. exs. m., E. n. und Herpes iris, so gut wie Pur-

pura rheumatica, eine und dieselbe Krankheit, d. h. akutes rheumatisches Fieber, nur mit verschiedener Lokalisation; daher auch dieselbe Therapie für diese Affektionen: in sehr akuten Fällen Antifebrin, in mehr subakuten Natr. salicyl. Der sehr rasche Erfolg dieser Mittel ist ein Beweis mehr für die ätiologische Identität.“ Bei Kuhns 22 Fällen von reinem E. n. bei Kindern wurde nur 2 mal über Gelenkschmerzen geklagt; Jochmann erwähnt im Kapitel „Gelenkrheumatismus“ (Handbuch der inneren Medizin von Mohr-Stähelin, 1.), daß „in nicht ganz seltenen Fällen im Verlaufe eines Gelenkrheumatismus E. n. auftritt“. Brian sah unter 10 Fällen niemals typischen akuten Gelenkrheumatismus, dagegen 5 mal flüchtige, leichte Gelenkaffektion. An dieser Stelle mag auch der Zusammenhang zwischen E. n. und Chorea registriert werden: Mackenzie beobachtete „E. n. und zugleich eine Attacke von Chorea“ (ohne daß Rheumatismus voranging), und Hohlfeld E. n. bei einem Kind, das vor 2 Jahren Chorea durchgemacht hatte.

Alles in allem resultiert wohl folgendes: Es gibt Fälle von E. n., bei denen Gelenkerkrankungen weder vorausgingen noch während oder nach dem E. n. sich einstellen; in einer größeren Anzahl von Fällen war vor längerer oder kürzerer Zeit Gelenkrheumatismus vorangegangen bzw. derselbe begleitet das E. n., oder es stellen sich im Verlaufe des E. n. „rheumatoide Gelenkaffektionen“ ein, letzteres die häufigste Beobachtung. Daraus scheint m. E. hervorzugehen, daß das E. n., als eine selbständige Erkrankung, wahrscheinlich durch ein Virus bedingt ist, das oftmals durch die Tonsillen in den Körper eindringt, wie der problematische Erreger des Gelenkrheumatismus, und wohl gewisse Verwandtschaftsbeziehungen zu letzterem besitzt, aber nicht mit ihm identisch ist. Vielleicht wird durch den Gelenkrheumatismus (wie auch durch andere Infektionskrankheiten) der Boden für das E. n. vorgepflügt oder gelegentlich umgekehrt. Den Nutzen der Antirheumatica bei E. n. und Gelenkrheumatismus für die Identität beider Erkrankungen heranzuziehen, wie dies Böck (s. o.) tut, erscheint mir nicht angängig: vor allem weil Salicyl, Aspirin usw. gar nicht auf das E. n. selbst, sondern nur auf eventuell begleitende rheumatische Schmerzen oder Schwellungen günstig wirkt, ja sogar, wie der oben angeführte Fall 42 z. B. lehrt (und in zahlreichen anderen Fällen sich ebenfalls zeigte), trotz lange vorausgehender Behandlung mit Salicyl usw. sich doch ein E. n. einfinden kann!

Die **Milz** ist nach übereinstimmendem Urteil beim E. n. nicht vergrößert (Pfeiffer, Schlesinger u. a.); auch ich konnte niemals perkutorisch oder palpatorisch Milztumor nachweisen.

Magendarmkanal. Dyspeptische Erscheinungen im Beginn der Erkrankung sind besonders bei Kindern häufig, auch bei Erwachsenen tritt (ohne daß Medikamente gegeben wurden) nicht ganz selten Übelkeit, Erbrechen auf; die Zunge kann — bei hoch fieberhaften Fällen öfters und stärker als bei wenig Fiebernden — dicken Belag zeigen. Obstipation wird von manchen Beschreibern (z. B. Pfeiffer) als häufig bezeichnet, Düring will im Gegenteil fast stets Diarrhöe beobachtet haben, was Veiel und andere ablehnen. Meine eigenen Beobachtungen ergaben

lediglich geringe Verdauungsstörungen, wie sie bei jeder fieberhaften Affektion vorkommen.

Ein ganz neuer Gesichtspunkt in dieser Frage ergibt sich aus folgender von Treplin jüngst mitgeteilten, außerordentlich interessanten Beobachtung:

6jähriger Knabe, bisher völlig gesund, erkrankt am 15. V. 1910 mit rheumatischen Beschwerden, Gelenkschmerzen und Fieber. Am folgenden Tag zeigte sich an Beinen, Armen, Brust und Bauchhaut das typische Bild des E. n. seu contusiforme. Die Infiltrate sind sehr zahlreich und schmerzhaft. Am Nachmittage desselben Tages Erbrechen. Nachts heftige Kolikschmerzen, mehrfaches Erbrechen und Abgang von etwas blutigem Schleim. Der am nächsten Mittag zugezogene Kollege stellte sofort die Diagnose Invagination und rief Tr. zu Hilfe. Es war ein deutlich wurstförmiger Tumor rechts unterhalb des Nabels zu palpieren, deutliche Dünndarmperistaltik, verfallenes Aussehen. Die Infiltrate in der Haut waren noch sehr deutlich zu sehen. Bei der Operation fand sich eine etwa 12 cm lange Invaginatio iliaca etwa am Ende des mittleren Drittels des Ileums. Die Desinvagination gelang ohne Schwierigkeiten. Es fiel auf, daß das äußerste Ende des inneren Zylinders des Invaginatums nicht nur stark ödematös war, sondern sich merkwürdig derbe anfühlte in seiner ganzen Circumferenz, und zwar in einer Länge von etwa 3 cm, während der übrige Teil des Invaginatums zwar auch ödematös, aber nicht so hart war. An den übrigen an der Invagination nicht beteiligten Därmen sah man an der Serosa multiple Infiltrate mit bläulich-roter Färbung von Linsen- bis Bohnengröße, im Aussehen genau den größeren Infiltraten der Haut entsprechend. Auch diese fühlten sich derb an und zeigten deutliche Prominenz. Schluß der Bauchwunde, glatte Heilung. Später noch hin und wieder Klagen über Leibschmerzen, jetzt aber (1913) nach 3 Jahren völlig beschwerdefrei und ohne Rezidiv.

Es erhebt sich die Frage: Handelt es sich hier in der Tat um eine Lokalisation von Erythema-nodosum-Eruptionen auf der Darmserosa? Treplin nimmt das an und führt einen weiteren Fall an, bei dem am 2. Tag einer Purpura rheumatica eine Invagination auftrat; 3 Stunden nach den ersten Erscheinungen Laparotomie: alle Dünndärme mit Petechien übersät, besonders im oberen Teil des Jejunums, hier der Darm in 3 cm Länge stark gerötet, von unzähligen Petechien besetzt, zu einem derben Rohr umgewandelt und 1 cm weit invaginiert; Heilung. Treplin glaubt danach, daß in beiden Fällen das E. n. resp. die Purpura die unmittelbare Veranlassung für die Invagination waren, indem das betreffende Darmstück, weil es durch die dichtstehenden Knoten- resp. Purpuraeruption in ein starres Rohr verwandelt war, gleichsam wie ein Fremdkörper vorgeschoben wurde und sich invaginierte. Für die Henochsche Purpura ist das häufige Vorkommen derart entstehender Invaginationen schon bekannt (Lenzmann, Kock und Oerum). Es wird sich gewiß lohnen, in allen Fällen von E. n. an die Möglichkeit eines derartigen Vorkommnisses zu denken,*) jedenfalls handelt es sich um ein sehr seltenes Ereignis: zahlreiche von mir darüber befragte chirurgische Kollegen, die zum Teil über eine Erfahrung an Tausenden von Laparo-

*) Anm. bei der Korrektur: Herrn Dr. Denks verdanke ich die Kenntnis nachfolgender Beobachtung, die höchst wahrscheinlich in Treplins Sinne zu deuten ist: 9jähr. Kind, früher nie krank, bekommt Angina mit Drüsenschwellung, danach E. n.; dieses geht zurück, einige Tage später Erbrechen, Durchfall (mit Blut?), heftige Schmerzen in der Unterbauchgegend; nach mehreren Tagen allmähliche Besserung; Heilung.

tomien verfügten, konnten sich nicht erinnern, derartiges beobachtet zu haben. — Daß mitunter eine Appendicitis dem Ausbruch eines E. n. längere oder kürzere Zeit vorangehen kann (3 mal unter meinen Fällen), habe ich oben schon erwähnt; ein direkter Zusammenhang läßt sich hieraus natürlich nicht ableiten.

Die **Nieren** sollen nach Curschmanns Angaben nicht selten mitbeteiligt sein, öfters sogar in Form einer hämorrhagischen Nephritis. Kuhn sah bei 22 Fällen von E. n. (Kindern) 2 mal leichte Albuminurie. Ich fand im Beginn der Erkrankung — auch in Fällen, in denen eine Angina nicht vorangegangen war — öfters leichte febrile Albuminurie und im Zentrifugat des Harns jene kurzen, granulierten Cylinder, die man bei zahlreichen akuten Infektionskrankheiten (Pneumonie, Typhus, Scharlach, Fleckfieber u. a. m.) in den ersten Tagen so regelmäßig zu finden pflegt. Nur einmal sah ich eine richtige leichte Nephritis in der Rekonvaleszenz auftreten, die bald abheilte; nicht ganz selten zieht sich eine geringe Albuminurie (mit nur ganz spärlichen Nierenelementen) aus der ersten Fieberzeit bis in die Rekonvaleszenz hinein. Diazoreaktion fand ich, auch bei hochfiebernden Fällen, stets negativ; einige Male trat vorübergehend Urobilinurie auf, keineswegs nur beschränkt auf Fälle mit starker Knotenentwicklung, so daß man etwa auf Urobilinausscheidung infolge Resorption von Blutfarbstoff aus den Knoten hätte schließen müssen. Die bei zahlreichen Fällen wiederholt vorgenommene bakteriologische Untersuchung des steril entnommenen Harnes, die ich mit Scheidemantel für eine sehr wichtige Ergänzung unserer Untersuchungsmethoden speziell bei infektiösen Erkrankungen halte, ergab stets negative Resultate.

Blut. Die Krankheit verläuft in der überwiegenden Mehrzahl mit geringer Leukocytose während der Zeit des Fiebers und Erythems: Zahlen von 9000 bis 12000 Leukocyten stellen bei meinen Fällen den Durchschnitt dar. In der Zusammensetzung des Leukocytenbildes zeigen sich die Neutrophilen meist in normalem Prozentsatze (durchschnittlich 74 Proz.), während die Lymphocyten etwas verringert sind (durchschnittlich 20 Proz.) zu gunsten der leicht vermehrten großen Mononucleären und Übergangsformen (3 bis 15 Proz.; durchschnittlich 6,4 Proz.); die Eosinophilen schwanken zwischen 0,5 bis 3 Proz. Erythrocyten und Hämoglobin sind entweder schon in den ersten Krankheitstagen etwas vermindert (4 bis 4,2 Millionen, 55 bis 70 Proz. Hbgl. nach Sahli), oder es tritt in der Rekonvaleszenz eine leichte Anämie auf, die einmal bis zu 3,4 Millionen Erythrocyten und 45 Proz. Hb. ging. Auch Schlesinger gibt an, manchmal Anämie nach E. n. gesehen zu haben. — Bei der letzten Reihe meiner Fälle ist das Serum spektroskopisch auf Bilirubin, Hämatin und Methämoglobin geprüft worden; es fanden sich niemals solche Beimengungen, speziell kein Hämatin, das nach Untersuchungen von Schumm und mir bei verschiedenen Infektionen und Intoxikationen (Malaria, B. emphysematosus = Bakteriämie, Chromvergiftung usw.) gelegentlich nachzuweisen ist.

Die Wassermann-Reaktion war in einem Teil meiner Fälle positiv, aber nicht häufiger als der Verbreitung der Lues bei unserem Kranken-

material überhaupt entspricht; irgendwelchen Schluß daraus auf den Charakter der Erkrankung zu ziehen, war in den betreffenden Fällen um so weniger angängig, als sonstige Zeichen von Lues bei denselben zur Zeit des E. n. nicht bestanden. Bei Kindern war die W.-R. stets negativ.

Bakteriologische Blutuntersuchungen wurden von mir in zahlreichen Fällen, oftmals mehrfach wiederholt, mittels der gebräuchlichen Nährböden (auch anaerob) ausgeführt; die Platten blieben stets steril, bzw. zeigten einige Male offenkundige Verunreinigung durch Luftbakterien. Tierimpfungen mit Blut oder Untersuchung mittels Essigsäure-Antiforminverfahrens auf T. B. habe ich nicht ausgeführt; über die von anderen Autoren mitgeteilten Befunde werde ich später berichten.

Komplikationen und Nachkrankheiten. Ein großer Teil der im Verlaufe eines E. n. zu beobachtenden Komplikationen ist schon oben angeführt, insbesondere ist dort eingehend über das Verhalten der Gelenke, des Herzens, der serösen Häute berichtet. Nochmals möchte ich hinweisen auf die von Treplin beschriebene, oben erwähnte Komplikation des E. n. mit Darminvagination. Von manchen, besonders früheren Autoren ist die Häufigkeit der Komplikationen des E. n., vor allem die Beteiligung der serösen Häute und des Endokards, ganz sicher zu hoch veranschlagt worden, während Hebra bestimmt erklärt, daß auch bei schweren, fieberhaften Fällen sich niemals „ein besonderes Ergriffensein wichtigerer Gebilde des Körpers zeigte und zur Erklärung der fieberhaften Erscheinungen wohl die ausgebreitete Erkrankung der allgemeinen Decke an und für sich schon genügte“. Je einmal beobachtete ich, nach Rückgang des Erythems und bei normaler Temperatur, Einsetzen einer akuten Otitis media suppurat. bzw. einer Parulis; Druckempfindlichkeit der Nervenstämme wird von Bäumler (Extremitäten und Kopfnerven) in einem Fall erwähnt, Lewin sah neuralgiforme Schmerzen als Nachkrankheit, Hybre (zitiert bei Lewin) erwähnt Neuralgie des N. supraorbitalis und dental. infer. bei einer 38jährigen Patientin, die 3 Monate (!) an E. n. gelitten hatte; Quincke: doppelseitige Peroneuslähmung bei einem Mädchen mit E. n.; ich selbst sah einmal vorübergehende Druckempfindlichkeit des l. Nervus ischiadicus. Jolly erwähnt Psychosen (Manie) nach E. n.; in der Rekonvaleszenz eines leichten Falles (16jähriges Dienstmähchen) sah ich Hysterie auftreten. Einmal beobachtete ich Venenthrombose am l. Bein:

16jähriges kräftiges, nicht bleichsüchtiges Mädchen, das ein mittelschweres E. n. (ohne jede Gelenkerscheinung, ohne vorangegangene Angina) überstanden hatte, schon 2 Tage fieberfrei war, aber noch zu Bett lag, bekam am 15. Krankheitstag eine Thrombose der l. Vena femoralis mit starker Schwellung des ganzen Beines; Temperaturanstieg, langsamer Rückgang der Thrombose. Heilung.

Über Tuberkulose als Nachkrankheit s. unten, Abschnitt: E. n. und Tuberkulose (S. 650).

Die **Krankheitsdauer** beim E. n. beträgt nach dem Ausgeführten in leichten Fällen oft nur 8 bis 14 Tage, in mittelschweren 2 bis 3 Wochen, in schweren, zumal wenn Nachschübe erfolgen oder Komplikationen eintreten, bis zu 4, selbst 6 Wochen. Oftmals ist es nicht möglich, von vorn-

herein die Dauer richtig abzuschätzen, auch leichte Fälle mit anfangs spärlichem Erythem können durch Nachschübe einen sehr in die Länge gezogenen Verlauf nehmen.

Rezidive. Während das E. exs. m. geradezu Neigung zu Rezidiven aufweist, manchmal sogar regelmäßig zu gewissen Jahreszeiten rezidiviert, ähnlich wie ein rezidivierendes Erysipel (Jadassohn), sprechen sich bezüglich des E. n. die meisten Beobachter dahin aus, daß es keine Neigung zu Rückfällen habe (Unna, J. O. Symes), also einmaliges Überstehen dauernde Immunität verleihe. In 4 meiner 45 Fälle habe ich teils durch einwandfreie anamnestische Angaben, teils durch eigene Beobachtung ein mehrmaliges Erkranken an E. n. feststellen können; einer dieser Fälle, bei dem innerhalb $1^1/_2$ Jahren 3 mal E. n. auftrat, ist oben schon (S. 637) erwähnt. Nach meinen Erfahrungen wäre also eine wiederholte Erkrankung doch nicht so ganz selten.

Differentialdiagnose und Abgrenzung.

Wir haben bisher das E. n. als eine wohlcharakterisierte, wahrscheinlich infektiöse Erkrankung kennen gelernt, die in reinen Fällen mit typischem Verlauf keine besonderen diagnostischen Schwierigkeiten zu bereiten pflegt. Im folgenden soll die Abgrenzung gegenüber ähnlichen Krankheitsbildern besprochen werden. Dabei wird sich zunächst die Frage erheben, ob die Hauteruptionen beim E. n. für sich allein in allen Fällen eine Abgrenzung gestatten.

Wie der Name „Erythema nodosum seu contusiforme" (Dermatitis contusiformis) besagt, kann dasselbe vollkommen das Bild mehr oder weniger umfangreicher **Kontusionen** darbieten. Die Ähnlichkeit kann so frappant sein, daß auch ein erfahrener Beobachter wirklich einmal vorübergehend in seinem Urteil schwankend wird! Zumal der Sitz: Tibia- und Ulnarkante, gerade auch für Kontusionen (bei Fußballspielern, beim Parieren mit dem Vorderarm u. dgl.) als besondere Lieblingsstelle in Betracht kommt. Von den Patienten selbst werden die „roten Beulen" sehr oft auf kleine Traumen zurückgeführt; daß eine richtige Deutung dieser „Kontusionen" gelegentlich nicht unwichtig sein kann, beweist die von Lewin erwähnte Mitteilung Neumanns, dem oftmals Kinder mit E. n. vorgestellt wurden aus Erziehungsanstalten, deren Vorstand bezichtigt war, körperliche Strafen verhängt zu haben! In den meisten Fällen ist jedoch die Unterscheidung der E. n.-Beulen von traumatischen Hämatomen nicht schwierig: die Art der Erkrankung, die Form der einzelnen Knoten, die gleichzeitig bestehenden Allgemeinerscheinungen, das Auftreten von nicht traumatisch bedingten Nachschüben bringen alsbald völlige Gewißheit. — Daß auch einmal Verwechslung des E. n. mit Mückenstichen vorkommt, sei an dieser Stelle erwähnt; die Ähnlichkeit kann besonders auffallend sein, wenn die Stiche nicht bloß an Vorderarmen, sondern auch (bei durchbrochenen Strümpfen nicht selten!) am Unterschenkel lokalisiert sind. Auch Fuhrmann erwähnt einen Fall, wo E. n. für Mückenstiche erklärt wurden.

Mit kaum einer anderen Hautaffektion ist das E. n. so vielfach zusammengeworfen worden, wie mit dem **Erythema exsudativum multiforme.** Leider werden auch heute die beiden Affektionen noch nicht allerorten streng genug voneinander geschieden; spricht doch z. B. v. Zumbusch in der 2. Auflage von Rieckes Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten (1912) vom E. n. als „einer Abart des E. multiforme". Moro, der 1909 E. n. bei einem tuberkulösen Kinde in unmittelbarem Anschluß an eine Tuberkulineinreibung auftreten sah, glaubt, daß diese Beobachtung gegen die selbständige Natur des E. n. spreche und für die Identität mit dem E. exs. m., das man so häufig als Ausdruck klinischer Überempfindlichkeit auf der Haut seruminjizierter oder vaccinierter Kinder zu sehen bekomme. Diese Auffassung erscheint nicht mehr haltbar: fast alle neueren Bearbeiter dieser Frage (sie sind aufgeführt in Jadassohns Bericht S. 766), von den älteren insbesondere Pfeiffer, Unna, Schultheß, v. Düring, Veiel betonen (wie dies übrigens schon Hebra 1874 getan hat!) die Verschiedenheit und Selbständigkeit beider Krankheitsformen; auch Jadassohn spricht sich in gleichem Sinne dahin aus: „Ich glaube, trotzdem ich einige Fälle von (scheinbarer) Kombination idiopathischer Erytheme gesehen habe, ebenfalls an die essentielle Verschiedenheit beider Erytheme." Das E. exs. m. ist ein rein örtliches, meist schmerzloses Hautleiden ohne jene Störungen des Allgemeinbefindens und Komplikationen, wie sie auch leichten Fällen von E. n. eigen zu sein pflegen. Daß die Unterscheidung einzelner Efflorescenzen gelegentlich Schwierigkeit machen kann, muß selbstverständlich zugegeben werden; trifft man das aber nicht auch bei anderen Exanthemen, bei Masern, Scharlach und anderen? Wie manches Mal können z. B. einzelne Bezirke eines Masernausschlages scharlachähnlich aussehen, und umgekehrt; und doch wird es niemandem einfallen, deshalb beide Krankheitsbilder als zusammengehörig bezeichnen zu wollen! Übrigens kann häufig, abgesehen von der anderen Form und Beschaffenheit des Exanthems (peripheres Fortschreiten, Bildung eigenartiger Figuren und Blasen beim E. exs. m.) schon die Lokalisation des Erythems in zweifelhaften Fällen zur Differentialdiagnose herangezogen werden: Das E. n. hat die oben ausführlich geschilderte Lieblingslokalisation, während das E. exs. m. viel diffuser über den Körper verstreut auftritt, nicht selten am Rumpf, an Handflächen sich zeigt und geradezu Neigung zu Rezidiven aufweist, die beim E. n. ganz beträchtlich seltener sind. Besonders nachdrücklich für die prinzipielle Trennung von E. n. und E. exs. m. sprechen die Beobachtungen von v. Düring und Schultheß: ersterer konnte bei einer Epidemie von 120 Fällen von E. exs. multif. in Konstantinopel niemals gleichzeitig E. n. feststellen, und letzterer zeigte, daß die an einem 12jährigen Beobachtungsmaterial zusammengestellten Jahreskurven des E. n. mit denen des E. exs. m. nichts gemein haben, da der Gang beider durch die Jahre ein anderer, die Frequenz in den einzelnen Jahreszeiten und die Verteilung auf die einzelnen Lebensalter eine verschiedene ist, insofern das E. n. vor-

zugsweise die Jugend, das E. exs. m. mehr gleichmäßig alle Altersklassen befällt.

Die Knoten des **Erythema induratum Bazin** unterscheiden sich vom E. n. in wesentlichen Punkten: sie sind spärlicher, weniger schmerzhaft, bleiben oft monatelang unverändert bestehen oder zeigen gelegentlich im späteren Verlauf zentrale Erweichung und Ulcerationen, auch treten sie fast nur bei jungen Mädchen auf, mit Vorliebe an der äußeren und unteren Partie der Wade. Nach Galloway bestehen Beziehungen zwischen E. n. und E. ind. Bazin. Genaueres über die Histologie und Ätiologie des E. indurat. ist bei Lewandowsky zu finden; die Abtrennung vom E. n. dürfte kaum je ernsthafte Schwierigkeiten machen. Dasselbe gilt von den verschiedenen Formen der Hauttuberkulide, Strofuloderma u. a., deren eingehende kritische Besprechung sich ebenfalls in Lewandowskys Sammelreferat findet.

Über E. n.-ähnliche Manifestationen der **Syphilis** wird unten berichtet (S. 649).

Manche Formen der **Lepra tuberosa** können unter dem Bilde akut entzündlicher Hautknoten auftreten, unter Fiebererscheinungen und sowohl durch ihren Sitz (Streckseiten der Extremitäten, insbesondere Knie, Ellbogen, Vorderarme), als durch ihre Farbe, Schmerzhaftigkeit und Lagerung in der Cutis und Subcutis außerordentlich an E. n. erinnern! Meist pflegt hierbei die umgebende Haut stärker entzündlich-ödematös zu sein, und die Sensibilitätsprüfung ergibt oft schon in diesem Stadium die charakteristische Anästhesie der Knoten. Eine temporäre Resorption der Lepra-Knoten kann das Bild noch täuschender dem E. n. gleichen lassen.

Bei den verschiedenen Formen der **Purpura** treten bisweilen subcutane Blutungen auf, die sowohl nach Lokalisation (Streckseiten der Extremitäten, besonders der Unterschenkel) wie nach dem Aussehen der einzelnen Hauteruptionen sehr dem E. n. gleichen. Meist allerdings sind die Hautblutungen bedeutend kleiner, höchstens bis zu Linsengröße und nicht oder nur ganz wenig über das Niveau der Umgebung erhaben, doch kann, wie neuestens auch Morawitz wieder hervorhebt, gelegentlich nach unbestimmten Prodromalerscheinungen (Müdigkeit, dyspeptische und rheumatische Beschwerden) als erstes Zeichen eines Morbus maculosus Werlhofii eine Urticariaeruption auftreten; die Quaddeln verwandeln sich langsam in Hämorrhagien und stellen dann blaurote, dem E. n. recht ähnliche Knoten dar. Ich habe mehrfach solche gesehen, in denen von anderer Seite anfänglich E. n. angenommen wurde; stets ließ sich aber, mindestens aus dem weiteren Verlauf, eine absolut sichere Unterscheidung treffen. So kann ich auch Morawitz nicht ganz beipflichten, wenn er weiter angibt, „diese Fälle bilden einen fließenden Übergang zum Erythema nodosum" — jedenfalls kann es sich nur um eine Ähnlichkeit des äußeren Verhaltens der einzelnen Hauteruptionen handeln, nicht um wirkliche Übergänge der an sich völlig voneinander verschiedenen Krankheitsbilder. Moro ist neuerdings geneigt, auf Grund lokaler Purpuraexantheme, die er nicht

ganz selten am Einreibungsort der Tuberkulinsalbe bei Kindern mit E. n. beobachtete, auf verwandtschaftliche Beziehungen des E. n. zur Purpura zu schließen. Nochmals sei in diesem Zusammenhang an die Henochsche Purpura erinnert, die, hauptsächlich bei Kindern auftretend, durch das Hinzutreten abdominaler Erscheinungen (Leibschmerzen, Erbrechen, Blutstühle) charakterisiert ist. Vielleicht handelt es sich dabei um subseröse Hämorrhagien und daraus resultierende Invaginationserscheinungen, also analoge Störungen, wie in Treplins oben referiertem Fall von E. n. mit Invagination infolge subseröser Erythemknoten.

Hautblutungen bei **hämorrhagischer Diathese** (infolge schwerer Anämie, Hämophilie, akuter Leukämie, Sepsis u. a.) unterscheiden sich meist ohne weiteres durch den Charakter der Hautaffektion vom E. n.

Mit den **Exanthemen akuter Infektionskrankheiten** wird das E. n. wohl nur ganz ausnahmsweise einmal verwechselt werden; am ehesten noch mit einem frischen Variola-Ausschlag, wie z. B. in dem von Soltzien (zitiert bei Fuhrmann) mitgeteilten Fall, wo das E. n. zuerst als Variola angesprochen wurde, weil das allgemeine Bild einer schweren Erkrankung und das Exanthem selbst diesen Verdacht nahe legte. Einmal sah ich (unter mehreren Hunderten von Fleckfieberfällen) bei einem frischen Typhus exanthematicus ein zunächst auf die Streckseite der Vorderarme begrenztes Exanthem, das aus nur spärlichen, besonders großen Roseola-Petechien bestand und vorübergehend an E. n. denken ließ.

Die sogenannten **„infektiösen Erytheme“**, die bei und nach zahlreichen Infektionskrankheiten: Masern, Scharlach, Cholera, Influenza u. a. beschrieben wurden, können manchmal große Ähnlichkeit mit dem E. n. aufweisen; nur wenige der biesbezüglichen Beobachtungen sind aber als echtes E. n. anzuerkennen und sollen im nächstem Abschnitt: „Beziehungen des E. n. zu Infektionskrankheiten“ Besprechung finden.

Beim **Rheumatismus nodosus** treten gelegentlich (eig. Beob., sowie bei Frank) die subcutanen Knötchen unter starker Rötung der betreffenden Hautpartie auf, die dann erhaben ist, livid rot aussieht und druckempfindlich ist. Nach kurzer Zeit pflegt sich das gewöhnliche Bild des Rheumatismus nodosus: unter der unveränderten Haut gelegene, nicht schmerzhafte Knötchen, einzustellen.

Septische Exantheme zeigen ein vollkommen vom E. n. verschiedenes Verhalten; der Nachweis des Grundleidens, konstatiert durch bakteriologische Blutuntersuchung, die andersartige Ausbreitung des Exanthems, die Beteiligung des Augenhintergrundes und schließlich der weitere Verlauf weisen auf die wahre Natur der Erkrankung hin.

Unter zahlreichen im Lauf der letzten Jahre beobachteten **Serum-Exanthemen** sah ich mehrere, die unleugbar eine gewisse Ähnlichkeit mit E. n. darboten: stark hämorrhagische Urticariaquaddeln an Unterschenkeln und Armen mit gleichzeitig auftretenden Gelenkschmerzen und Temperatursteigerung. Meist ließ — abgesehen von der Anamnese — die weitere Ausbreitung des Exanthems, der starke damit verbundene

Juckreiz, die Beteiligung der Conjunctiven, ein Ödem der Augenlider und eine später folgende, oft sehr starke Abschuppung die besondere Art der Affektion unschwer erkennen. Moros Angabe über die Häufigkeit von Erythema exs. m. und E. n. bei Seruminjizierten und Vaccinierten kann ich nicht bestätigen.

Von **Arzneiexanthemen** können mehrere das Bild des E. n. täuschend nachahmen; noch häufiger werden hierbei allerdings Prozesse beobachtet, die dem E. exs. multif. ähneln.

Nach Salicyl sah ich ein solches E. n.-ähnliches Exanthem bei folgendem Fall (34a):

15jähriges Dienstmädchen; Ende Juni Halsentzündung, kommt Anfang Juli wegen leichter Schwellung beider Fußgelenke ins Krankenhaus. Temperatur 38°. Nach 6 g Natr. salicyl. treten an Armen und Beinen, hauptsächlich an den Streckseiten, zahlreiche linsen- bis pfennigstückgroße, annähernd runde, etwas unscharf begrenzte, leicht erhabene, druckempfindliche, rote Efflorescenzen auf, die stark jucken und, ohne miteinander zu konfluieren, nach Aussetzen des Salicyls innerhalb weniger Tage abblassen, wobei die typische Farbenänderung in Grüngelb nicht auftrat. Nach weiteren 7 Tagen wird experimendi causa nochmals 3mal 1 g Natr. salicyl. gegeben: es stellt sich alsbald wieder ein flüchtiges Exanthem an den früher befallenen Stellen ein.

Auch Phenacetin kann gelegentlich derartige Exantheme hervorrufen, wie in nachstehendem Fall (37a):

24jährige Arbeiterin; 8. II. mit Angina erkrankt; 22. II. mit leichtem Gelenkrheumatismus (Knie-, Schulter-, Fußgelenke) und frischer Mitralinsuffizienz ins Krankenhaus aufgenommen. Am übernächsten Tag, nachdem Patientin insgesamt 6mal 0,5 g Phenacetin eingenommen, tritt am ganzen Körper, mit Ausnahme des Gesichtes, ein landkartenähnlicher Urticariaausschlag auf, der an den Extremitäten besonders stark ist und an den Streckseiten der Vorderarme und Unterschenkel zu richtigen schmerzhaften roten Knoten sich entwickelt; kein Juckreiz. Das Exanthem schwindet nach einigen Tagen ohne Schuppung.

Nach Jod sind mehrfach dem E. n. ähnliche Knoten beobachtet worden (Literatur bei Jadassohn, der selbst 3 derartige Fälle mitteilt); Hoffmann erwähnt sogar, daß Freudweiler experimentell durch Jod „pathologische Veränderungen hervorbringen konnte, wie sie histologisch dem E. n. entsprechen".

Vom Brom ist das gleiche bekannt (Veiel, Winternitz u. a.), ebenso von Quecksilber, sowie Ichthyol (Freudenberg).

Alle diese „toxischen Erytheme" unterscheiden sich in wesentlichen Punkten vom idiopathischen E. n.: es fehlen meist die Prodromi, die typische Lokalisation, das schubweise Auftreten der Efflorescenzen und die übrigen für E. n. charakteristischen Symptome.

Beziehungen des E. n. zu Infektionskrankheiten.

Schon bei Besprechung der Prodromalerscheinungen wurde darauf hingewiesen, daß das E. n. häufig (20 Proz. meiner Fälle) im Anschluß an eine Angina auftritt, so daß der Schluß sehr nahe gelegt wird, es möchten die Tonsillen hier, ähnlich wie beim Gelenkrheumatismus, die Eintrittspforten für das uns unbekannte Virus des E. n. bilden.

Der Beziehungen zwischen E. n. und Gelenkrheumatismus ist oben schon ausführlich gedacht worden. In der Literatur finden sich mehrfach Angaben, aus denen hervorzugehen scheint, daß ein echtes E. n. (nicht bloß das in seiner Abgrenzung strittige „infektiöse Erythem“!) sich auch im Gefolge anderer infektiöser Erkrankungen entwickeln kann. Es erübrigt sich, im einzelnen alle diesbezüglichen, in ihrem Werte sehr ungleichartigen Mitteilungen anzuführen; Jadassohn hat dieselben (S. 760) ziemlich ausführlich zusammengestellt. Erwähnt seien folgende Beobachtungen:

a) E. n. nach **Diphtherie:** Brömum berichtet von 2 Brüdern, die gleichzeitig nach Diphtherie an E. n. erkrankten, Kuhn von einem 12jährigen Mädchen mit Diphtherie, das 4 Tage nach Aufnahme im Spital E. n. bekam; Schlesinger: 25 Tage nach Beginn einer mittelschweren Diphtherie E. n.; und andere mehr.

b) Nach **Masern** scheint E. n. nicht so ganz selten sich einzustellen: Joynt berichtet aus einer Masernepidemie von 300 Fällen über 9 Fälle, bei denen sich, meist 10 bis 14 Tage nach Einsetzen der Masern, ein typisches E. n. entwickelt habe. Als erstes Symptom zeigten sich in der Hälfte der Fälle Gelenkschmerzen, denen das E. n. in 24 Stunden nachfolgte. In keinem Fall war anamnestisch Rheumatismus oder Angina vorangegangen. Weill und Gardère sahen im Verlaufe der Masern neben „infektiösen Erythemen“ auch „Erytheme mit den Merkmalen des E. n.“ und glauben, daß derartige nur auf überfüllten Masernabteilungen in Krankenhäusern zur Beobachtung kommende Erytheme auf Sekundärinfektionen zurückzuführen seien, da gleichzeitig meist Schnupfen, Otitis, Lungenherde, multiple Drüsenschwellungen bestehen. Kuhn beobachtete 2mal E. n. nach Masern bei einem 10jährigen Kind und bei einem $5^1/_2$jährigen Mädchen, das am 10. Tage nach dem Masernfieber Temperaturanstieg zeigte; 3 Tage später Erythemknoten an den Unterschenkeln, langsamer Rückgang von Fieber und Knoten. Pollak: in 3 von 48 Fällen schloß sich das E. n. unmittelbar an Masern an (8, 14 resp. 20 Tage nachher); einmal unmittelbar nach Abklingen einer **Pertussis.** — Ich habe bisher auf meiner Masernabteilung, obwohl dieselbe oftmals stark überfüllt ist und durchschnittlich 300 Fälle pro Jahr beherbergt, noch keinen Fall von echtem E. n. zu beobachten Gelegenheit gehabt; ebensowenig auf der gleichgroßen Keuchhustenstation.

c) Dagegen sah ich einmal bei **Scharlach** in der 3. Woche E. n.:

Das 6jährige Kind hatte einen mittelschweren Scharlach glatt überstanden, war 14 Tage fieberfrei und schuppte ausgiebig; unter geringer Temperatursteigerung und leichten rheumatoiden Schmerzen entwickelte sich ein typisches E. n. an Vorderarmen und Schienbein. Nach 3 Tagen blaßten die Knoten ab, zeigten vorübergehend das übliche Farbenspiel und verschwanden rasch, ohne daß an den betreffenden Partien eine stärkere Schuppung nachfolgte.

Kuhn beobachtete bei einem 3jährigen Kinde gleichzeitig mit dem Scharlachexanthem typische knotige Infiltrate an der Streckseite beider Unterschenkel, nach 8 Tagen war die Rötung verschwunden,

die Infiltrate blieben noch eine Zeitlang. Gleichzeitig mit lamellöser Schuppung an anderen Körperteilen trat auch an den betreffenden Stellen der Unterschenkel eine solche Schuppung ein.

d) Bei einer in Irland herrschenden Epidemie von **Meningitis cerebrospinalis** sah L. Symes einige Fälle, die als E. n. begannen und rasch unter meningitischen Erscheinungen tödlich verliefen. — Man wird gut tun, derartige Beobachtungen zunächst einmal lediglich zu registrieren und bezüglich des Kausalzusammenhanges beider Erkrankungen mit derselben Vorsicht zu urteilen wie bei der Tuberkulose (s. unten); jedenfalls erscheint es müßig, hieraus etwa die Berechtigung einer „ominösen Form des E. n." abzuleiten, wie es für die Tuberkulose geschehen ist!

e) Dasselbe dürfte für die Fälle gelten, wo das E. n. bei oder nach **Malaria** auftritt: Moncorvo, Volquardsen u. a. (zitiert bei Jadassohn) haben derartige Beobachtungen, besonders bei Kindern, mitgeteilt.

f) Auch bei **Typhus** ist mehrfach — neben anderen Erythemen — E. n. beobachtet worden, ja es scheint sogar (Hutinel) bei manchen Typhusepidemien eine besondere Neigung für Erythementwicklung zu bestehen. Freilich können lange nicht alle Fälle, die als hierher gehörig mitgeteilt wurden, wirklich als idiopathisches E. n. anerkannt werden; z. B. stellen die von Lesieur und Marchand veröffentlichten 2 Fälle von „durch den Eberthschen Bacillus hervorgerufenem Erythem" teils multiformes E., teils eine „Mischung von E. m. und E. n." dar. Schottmüller beobachtete unter Hunderten von Typhusfällen nur einfache Erytheme, kein richtiges E. n.

Der Liebenswürdigkeit meines Kollegen Kißling verdanke ich die Kenntnis nachfolgenden Falles von E. n.-ähnlichem Exanthem im Verlauf einer paratyphusartigen Erkrankung:

Adalbert J., 8jähriger Schüler, hereditär mit Tbk. belastet, lebhaftes, etwas nervöses Kind, erkrankt am 10. IX. mit Leibschmerzen, unregelmäßigem Stuhlgang, Kopfschmerzen. Remittierendes Fieber zwischen 38 und 39,5° C; Milztumor, keine Roseolen. Agglutination (Ficker) auf Paratyphus B 1:50 positiv. Am 18. Krankheitstage tritt an Unterschenkeln und rechtem Ellbogen ein E. n. auf, dessen Beulen stark jucken, aber nicht schmerzhaft sind. Langsamer Rückgang. — Es handelt sich hier sicher nicht um ein typisches E. n., sondern eher um ein infektiöses Erythem.

g) **E. n. bei Gonorrhoe.** Im Verlauf einer Gonorrhoe können (selbstverständlich unter Ausschluß der durch die Therapie, z. B. Balsamica, bedingten Ausschläge!) verschiedenartige Exantheme auftreten, die man nach Buschke in 4 Formen unterscheiden kann: einfache Erytheme, Urticaria und E. n., hämorrhagische und bullöse Exantheme, endlich Hyperkeratosen. E. n.-artige Hautaffektionen sollen nach Buschke nicht selten sein, er spricht geradezu von einem „E. n. gonorrhoicum"; Hofmann führt in seinem Sammelreferat eine Reihe von Beobachtungen an, von denen 4 einigermaßen das Bild eines E. n. aufwiesen:

Fall von Schantz: 21jähriges Mädchen, seit 2 Monaten Gonorrhoe, blaurote schmerzhafte Flecken an den Unterschenkeln, gleichzeitig Schwellung und Schmerzen im rechten Kniegelenk; kein Fieber. Heilung nach 5 Wochen.

Buschkes Fall 1: 22jähriger Mann, 4 Wochen nach Gonorrhoe und Epididymitis Schmerzen in beiden Kniegelenken; am nächsten Tage Flecken und Knoten auf beiden Armen. Anfangs Fieber. Später auch Knoten an den Beinen. Im Lauf der Erkrankung stieg die Temperatur staffelförmig an; häufiger Wechsel der Erscheinungen; Heilung nach 3 Monaten. Bei mehrfacher Blutentnahme keine Gonokokken gezüchtet. Es entwickelte sich eine Mitralinsuffizienz.

Buschkes Fall 2: 26jähriges Mädchen; im Anschluß an eine akute Gonorrhoe traten Erguß in den Fußgelenken und entzündliche Knoten auf der Haut auf. Kein Fieber. Weiterhin trockene Perikarditis und Endokarditis mitralis. Heilung der Hautaffektion nach 2 Monaten.

Buschkes Fall 3: 35jähriger Mann. 4 Wochen nach Beginn einer Gonorrhoe schmerzhafte Knoten in beiden Unterschenkeln, Schmerzen in den Fußgelenken. Heilung nach 5 Tagen. 1 Monat später wieder Ausfluß und Schmerzen in beiden Fußgelenken, gleichzeitig wieder ein Knötchen am rechten Unterschenkel. Heilung nach einigen Wochen. (Dieser Fall ist, wie Buschke selbst bemerkt, nicht ganz einwandfrei, da Patient Bromkali genommen hatte!)

Hermann beschrieb bei einem 14jährigen Jungen mit Gonorrhoe ein von Fieber und Gelenkschmerzen begleitetes Exanthem: teils flachpapulöse Efflorescenzen mit zentralen Bläschen, teils Roseolen, die genau der klassischen Typhusroseole glichen, teils subcutane Knoten, die vom gewöhnlichen Bild des E. n. nur wenig abwichen (vorwiegender Sitz in der Nähe oder über Gelenken, zarte blaßrote oder leicht bläulichrote Färbung, oft unregelmäßig langgestreckte Form, geringe Schmerzhaftigkeit). Es handelt sich hierbei also sicherlich nicht um ein reines E. n., sondern um ein multiformes gonorrhoisches Exanthem, das nach einmonatiger Krankheit, zugleich mit dem Fieber und den anderen Symptomen ganz plötzlich in Anschluß an eine intravenöse Kollargolinjektion verschwand. — Ich glaube, man hat keinen Grund, ein „E. n. gonorrhoicum" als besondere Form des E. n. abzugrenzen: erstens sind diese Fälle meist gar keine reinen Fälle von E. n., und zweitens ist nicht einzusehen, weshalb nicht einmal auch im Anschluß an Gonorrhoe, wie nach anderen Infektionskrankheiten, ein E. n. auftreten soll, ohne daß dasselbe ätiologisch mit dem Gonokokkus zusammenhängt. Buschke führte den Namen E. n. gonorrhoicum ein, da er annahm, daß dasselbe durch in der Blutbahn kreisende Gonokokken oder deren Toxine entstehe. Den Erreger im Blut oder in den excidierten Hautefflorescenzen nachzuweisen, gelang bisher in keinem Falle.

h) **E. n. bei Lues.** Über den Zusammenhang beider Affektionen liegt eine umfangreiche Literatur vor, die sich bei Jadassohn S. 762 zusammengestellt findet. Auch hier ist zunächst daran zu erinnern, daß ein richtiges idiopathisches E. n. selbstverständlich auch einmal als zufällige Komplikation, für die höchstens die Syphilis eine gewisse Prädisposition liefert, bei einem Syphilitiker auftreten kann, also mit der luischen Infektion direkt nichts zu tun hat. Dafür würde die Angabe von Buschke sprechen, daß spezifische Behandlung auf diese Komplikation der Lues keinen signifikanten Einfluß ausübt. Übrigens scheint die Lues als prädisponierendes Moment für das E. n. keine sehr wesentliche Rolle zu spielen, dagegen spricht schon das überwiegend häufige Auftreten des E. n. im Kindes- oder Jugend-

alter; auch war in meinen Fällen die prinzipiell stets angestellte Wassermann-Reaktion nicht häufiger positiv als dem sonstigen Durchschnitt unseres Hamburger Krankenmaterials entspricht, bei sämtlichen Kindern überhaupt negativ. Weiterhin kommen aber, teils im sekundären, teils im tertiären Stadium E. n.-ähnliche syphilitische Hautaffektionen vor, die auf spezifische Behandlung reagieren, später einschmelzen und zerfallen (was, im Gegensatz zu Trautmanns Angaben, nach allgemeiner Anschauung beim echten E. n. niemals vorkommt!) und den Charakter von richtigen Gummiknoten annehmen. Der Sitz dieser Knoten (hauptsächlich an den Unterschenkeln) kann natürlich in solchen Fällen anfangs sehr für echtes E. n. sprechen. Erich Hoffmann hat nachgewiesen, daß ein derartiges „symptomatisches E. n." (das in seinem Fall den Ausbruch des ersten syphilitischen Exanthems begleitete) auf eine jedenfalls syphilitische Wandentzündung subcutaner Venen zurückzuführen war. (Abb. 1 seiner Arbeit, 1904.) Es erscheint mir nicht zweckmäßig, für solche Affektionen die von Charles Mauriac 1880 inaugurierte Bezeichnung „E. n. syphiliticum" anzuwenden; denn wie wir sahen, handelt es sich entweder um echtes E. n., das mit der Syphilis gar nicht in ätiologischer Beziehung steht, oder um syphilitische Sekundär- resp. Tertiärmanifestationen, die mit dem E. n. nur äußerliche Ähnlichkeit besitzen. Daß gerade in solchen Fällen, die vielfach mit Jod behandelt wurden, stets auch mit der Möglichkeit von E. n.-ähnlichem Jodexanthem gerechnet werden muß, sei nur beiläufig bemerkt.

Erythema nodosum und Tuberkulose.

Die Besprechung des Zusammenhangs von E. n. und Syphilis hat uns schon auf das Gebiet der chronischen Infektionskrankheiten übergeleitet, unter denen seit langem der Tuberkulose eine besonders wichtige ätiologische Bedeutung für das E. n. von vielen Seiten zuerkannt wurde. Da zumal in jüngster Zeit (von Pollak, Hamburger u. a.) das E. n. geradezu als tuberkulöse Hautaffektion proklamiert wurde, erscheint eine eingehende Erörterung dieser Frage, die zurzeit Gegenstand lebhafter Diskussion bildet, dringend geboten.

Bekanntlich hat Uffelmann 1872 und 1876 zuerst auf den Zusammenhang zwischen E. n. und Tuberkulose hingewiesen. Er fand bei insgesamt 17 Fällen (wovon 16 Kinder unter 14 Jahren waren) eine besondere, von ihm als „ominöse Form des E. n." bezeichnete Art der Erkrankung. Die von ihm angegebenen Unterscheidungsmerkmale (deutliche Prodromi, fieberhafter Verlauf, lange Persistenz der Knoten, die weniger stark gerötet sind und oftmals das Farbenspiel der Blutumwandlung vermissen lassen; lange anhaltende Schwäche nach Aufhören des Fiebers) genügen aber nicht, eine solche Trennung durchzuführen, die denn auch von späteren Autoren (auch solchen, die diesen Zusammenhang mit E. n. annahmen!) fast durchweg nicht anerkannt wurde. Über die Beziehungen seiner Fälle zur Tuberkulose äußert

sich Uffelmann (1876) folgendermaßen: „Die fast regelmäßig zu erweisende hereditäre Anlage der Patienten zu Tuberkulose, ihr Habitus, ihre Antecedentien, endlich die bereits in 3 Fällen von mir konstatierte Entwicklung von Tuberkulose bei Individuen, die vorher die bösere Form des E. n. durchgemacht hatten, alles dieses führt beinahe mit Notwendigkeit zu der Annahme, daß zwischen jenem und diesem Leiden ein innerer Zusammenhang besteht."

Seit Uffelmanns Veröffentlichungen hat sich eine große Zahl von Arbeiten mit der Frage des Zusammenhangs beschäftigt, die sich von verschiedenen Seiten aus in Angriff nehmen läßt.

1. Der eigentlich nächstliegende Weg, nämlich der **direkte Nachweis von Tuberkelbacillen in den Knoten** ist am wenigsten versucht worden, vermutlich wegen der Schwierigkeit der Materialbeschaffung. Brian verimpfte 3 ccm durch Punktion des Erythemknotens gewonnenen Blutes an Meerschweinchen ohne Erfolg; Pollak verimpfte in 2 Fällen je 5 ccm Blut und einen excidierten Knoten, in einem 3. Fall nur einen excidierten Knoten; in allen 3 Fällen war das Ergebnis ein negatives. Weitere Angaben über Impfversuche konnte ich in der Literatur nicht finden. Es ließe sich gegen Brians und Pollaks negative Resultate der Einwand erheben, daß das E. n. durch nicht virulente Tuberkelbacillen oder durch Toxine des Tuberkelbacillus hervorgerufen sein könnte. Dann müßten aber in Schnitten die Tuberkelbacillen (wie dies jetzt in einigen Fällen von E. indurat. gelungen ist) zu finden sein oder wenigstens histologisch sich ein tuberkulöser Aufbau nachweisen lassen. Beides ist nicht der Fall (s. S. 660: Histologie des E. n.).

2. Das Hauptkontigent aller Autoren stützt sich auf die klinische Erfahrung, daß nicht selten **nach einem E. n. der Ausbruch einer Tuberkulose** erfolgt. Aus diesem post hoc wird dann vielfach auf einen inneren Zusammenhang beider Erkrankungen geschlossen. Die Kasuistik ist eine ziemlich umfangreiche und soll hier nur kurz angeführt werden.

a) Auffallend häufig wird über E. n. mit nachfolgender tuberkulöser Meningitis resp. akuter Miliartuberkulose berichtet: Öhme 1877: 15jähriges Mädchen aus gesunder Familie, geht 6 bis 8 Wochen nach Überstehen eines E. n. an akuter Miliartuberkulose zugrunde. Öhme nimmt Zusammenhang zwischen beiden an, erkennt aber die von Uffelmann aufgestellte ominöse Form des E. n. nicht an.

Bäumler 1889: 18jähriges wohlgenährtes Mädchen stirbt nach kurzem Bestand eines anscheinend gutartigen E. n. plötzlich an akuter Miliartuberkulose.

Kuhn (1903) sah einmal unter 22 Fällen bei einem 7jährigen Mädchen 6 Wochen, nachdem dasselbe von E. n. geheilt entlassen worden war, Ausbruch einer tuberkulösen Meningitis, Tod nach 6 Tagen; Sektion: allgemeine Miliartuberkulose.

Abt verlor einen Fall von E. n. kurz darauf an tuberkulöser Meningitis, ebenso Appert, Behrend, Dunlop, Meara und Goad-

ridge, Pollak. Auch Wosresensky weist auf die Bedeutung des E. n. als Vorläufer tuberkulöser Meningitis hin; ebenso Laffite. Eingehend besprochen findet sich die Frage des Zusammenhangs zwischen E. n. und tuberkulöser Meningitis bei Sézary (8jähriges Mädchen, mit geringem Befund über der linken Lungenspitze, übersteht ein E. n., bleibt 3 Monate scheinbar völlig gesund, erkrankt mit Fieber und stirbt nach 4 Wochen an tuberkulöser Meningitis). Seiner Ansicht zufolge sind E. n. und tuberkulöse Meningitis entweder das gemeinsame Symptom einer Aussaat von Bakterien ins Blut, oder das Erythem ist der Ausdruck einer unausgebildeten Form einer Meningitis; dafür spräche auch der öfters von ihm erhobene Befund einer Lymphocytose in der Lumbalflüssigkeit von Erythemkranken.

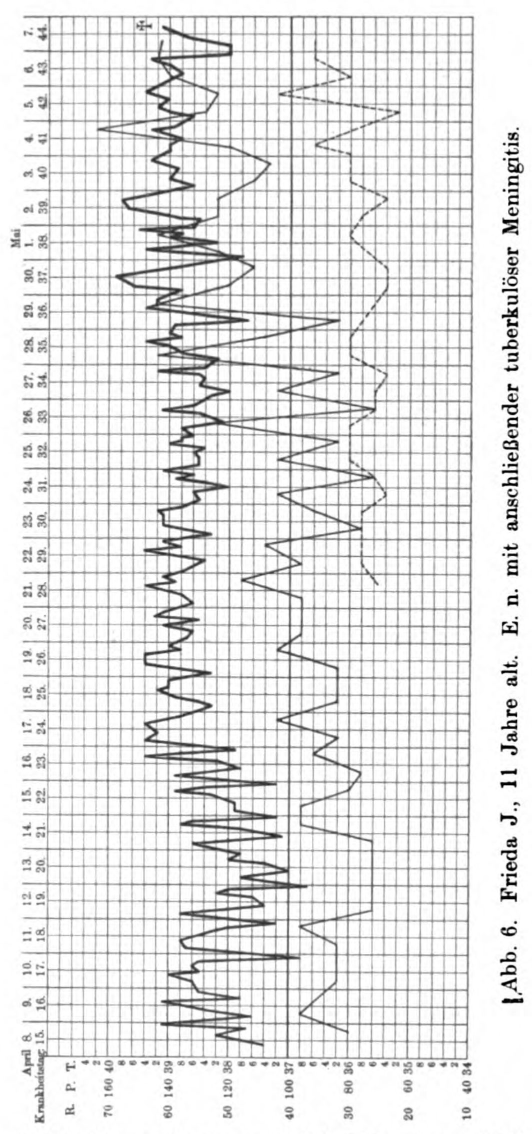


Abb. 6. Frieda J., 11 Jahre alt. E. n. mit anschließender tuberkulöser Meningitis.

Auch ich habe unter meinen 45 Fällen eine tuberkulöse Meningitis im unmittelbaren Anschluß an E. n. beobachtet, ich führe den Fall als Beispiel eines solchen Nacheinander-Auftretens hier kurz an (s. Abb. 6):

(Fall 24.) Frieda J., 11 Jahr alt, hereditär nicht belastet; vor 4 Jahren Masern, vor 2 Jahren wegen beginnender Lungenspitzenaffektion im Eppendorfer Krankenhause. Vor 2 Jahren Scharlach. Angeblich seit 14 Tagen krank: Husten, Gliederschmerzen, Brustschmerzen, Appetitlosigkeit. Bei Aufnahme am 8. IV.: blasses Kind, ziemlich kräftig gebaut, leidlich gut ernährt. Lungen und Herz ohne pathologischen Befund. An Unterschenkeln ausgedehntes, typisches E. n. Im Harn Spur Eiweiß, viel Leukocyten. Nach 8 Tagen geht das E. n. langsam zurück (keine Nachschübe), die Herzaktion wird zeitweise irregulär; am 20. IV. Kopfschmerzen, Milz etwas vergrößert, seit 23. IV. leichte Nackensteifigkeit; weiterhin deutliche Zeichen von tuberkulöser Meningitis, der das Kind am 7. V., nach etwa 6wöchiger Krankheitsdauer erliegt. Sektion: Lymphadenitis tuberculosa; Meningitis tuberculosa. Cystitis; keine Lungentuberkulose.

Gewiß wird sich jedem, der solche Fälle selbst sieht und die zahlreichen Literaturangaben hierüber hört, die Frage aufdrängen, ob hier ein Zusammenhang besteht. Ein Teil der Autoren bezeichnet nun ganz direkt das E. n. als Initialsymptom einer fortschreitenden Tuberkulose, woraus selbstverständlich eine ganz besonders schwerwiegende prognostische Bedeutung resultieren würde! Daß diese einseitige Auffassung höchstens für einen bescheidenen Teil der Fälle von E. n. in Betracht kommen kann, braucht kaum hervorgehoben zu werden; und auch für diesen Rest hat man nicht unbedingt nötig, gerade diese Erklärung des Zusammenhangs zu akzeptieren. Wahrscheinlicher klingt die Deutung (wenn man nicht ein rein zufälliges Zusammentreffen annehmen will), daß bei derartigen Fällen das E. n. Individuen befiel, die durch eine schleichende oder eben im Aufflackern begriffene Tuberkulose in ihrer Widerstandsfähigkeit herabgesetzt waren. Umgekehrt könnte auch das E. n. (als selbständige Infektionskrankheit) den Boden für die Tuberkulose vorpflügen, wie solches von anderen Infektionskrankheiten (Masern u. a.) zur Genüge bekannt ist. Beachtenswert ist die Tatsache, daß fast alle derartigen Fälle von Meningitis tuberculosa nach E. n. Kinder oder ganz jugendliche Erwachsene betrafen.

b) Läßt sich bei diesen Fällen, wo eine akute Tuberkulose dem E. n. nachfolgt, wenigstens das zeitliche Nacheinander klar übersehen, so liegen bei chronisch verlaufender Tuberkulose die Dinge noch verwickelter. Darf man Beobachtungen wie die von Andersen (3 Fälle von E. n. mit langdauerndem Fieber, das durch Tuberkulin schnell gebessert wurde) wirklich im Sinne eines Zusammenhanges deuten? Andersen tut dies und schließt: „das E. n. ist eine akute Infektionskrankheit; die Tuberkulose aber disponiert zum E. n. und dieses kann zur Aktivierung der Tuberkulose Veranlassung geben". Pfeiffer sah einmal nach einem schweren E. n. eine ganz leichte trockene Pleuritis, sonst niemals irgendwelche Nachkrankheit, insbesondere niemals die Entwicklung eines tuberkulösen Leidens trotz langjähriger Beobachtung der früher Erkrankten. Mackenzie erwähnt unter 115 Fällen von E. n. nur 2mal Tuberkulose (Halsdrüsen). Auch Jarisch bestreitet einen engeren Zusammenhang, ebenso Jadassohn, der allerdings zugibt, daß möglicherweise das E. n. „weckend" auf eine latente Tuberkulose, speziell im Kindesalter, wirken könnte. Morfan fand bei 6 Fällen von E. n. Pirquet +; 2 dieser Fälle wiesen auch klinisch Zeichen von Tuberkulose auf; 3 früher beobachtete Fälle von E. n. gingen später an tuberkulösen Affektionen zugrunde; bei einem 7jährigen Knaben mit E. n. (Pirquet +) ging der Ausschlag nach 3 Tagen auf Natr. salicyl. prompt zurück; 3 Monate später traten deutliche tuberkulöse Manifestationen, sogar Hämoptoe auf. Unter Pollaks 48 auf Cutanimpfung positiv reagierenden Fällen waren 3 von tuberkulösen Affektionen gefolgt: 1 mal Meningitis tuberculosa (nach 3 Monaten), 1 mal Lymphomata colli tuberculosa (nach 10 Monaten) und 1 mal Pleuritis serosa nach $6^1/_2$ Monaten). Parkes Weber sah ein E. n. (bei 47jähriger zartgebauter Frau, ohne Erscheinungen von Syphilis, ohne Jod usw.)

vergesellschaftet mit Brusttuberkulose (mammary tuberculosis); Alamartine wies darauf hin, daß sein Lehrer Poncet als erster (in einer These von Pons, Inaug.-Diss. Lyon 1905) das E. n. als eine durch das Tuberkulotoxin bedingte Affektion aufgefaßt habe und teilt selbst eine Reihe diesbezüglicher Krankengeschichten mit. Wer Poncets Theorien über den Rhumatisme tuberculeux anerkennt, wird natürlich auch diese Erklärung des E. n. akzeptieren; so bezeichnet Pic das E. n. „als eine der bemerkenswertesten Formen des Rhumatisme tuberculeux abarticulaire“, ja er faßt jedes spontan auftretende E. n. im selben Grade als tuberkulös auf, wie beispielsweise eine primäre Pleuritis. In einer neueren Arbeit führen Poncet und Leriche eine ganze Reihe von Hautaffektionen: E. n., Psoriasis, Keloide, Sklerodermie u. a. auf eine „endzündliche Tuberkulose“ zurück! Das sind denn doch spekulative Hypothesen, für die der histologische und vor allem bakteriologische Beweis noch vollkommen aussteht! — Nach Savolin können die Beziehungen des E. n. zur Tuberkulose doppelter Art sein, indem die „idiopathische Form des E. n.“ zuweilen eine bestehende Tuberkulose aktivieren soll, während die „symptomatische Form“ ein Zeichen einer bestehenden Tuberkulose sein kann; übrigens bestehen nur in einer geringen Anzahl von Fällen von E. n. irgendwelche Beziehungen zur Tuberkulose. Eine Auffassung, die gewiß den Tatsachen noch am ehesten gerecht wird, nur erscheint mir eine derartige Trennung idiopathischer und symptomatischer Formen des E. n. nach dem klinischen Bild nicht recht durchführbar.

3. Eine Reihe von Beobachtungen schließt den Zusammenhang zwischen E. n. und Tuberkulose aus dem **besonders häufigen Auftreten des E. n. bei tuberkulös belasteten Individuen** (speziell Kindern), die gleichzeitig tuberkulösen Habitus darboten.

Uffelmann, nach ihm Öhme, haben auf diesen Punkt zuerst hingewiesen, wogegen Bohn auf Grund eines nicht unbeträchtlichen Materials erklärte, daß die meisten an der gewöhnlichen Form des E. n. (die er von Uffelmanns ominöser From nicht zu unterscheiden vermag) erkrankten Kinder durchaus tuberkuloseunverdächtigen Familien angehörten. Auch Pfeiffer meint: „die Zugehörigkeit der Erkrankten zu tuberkulösen Familien will durchaus nicht in die Augen springen“; wollte man das Vorkommen einer Hauterkrankung bei erblich belasteten Individuen allein als etwas Ominöses betrachten, so müßte man schließlich auch von ominösen Masern oder ominöser Form des Keuchhustens reden, da in der Tat diese Krankheiten bei erblich belasteten oder schwächlichen Kindern unter besonderer Modifikation (Exsudation, Nachkrankheiten) verlaufen. Th. Veiel äußerte sich in seinem Referat auf dem internationalen Dermatologenkongreß 1896 dahin, daß das E. n. besonders bei tuberkulosebelasteten und dabei körperlich heruntergekommenen Individuen auftritt. Fuhrmann glaubt in dem oben (S. 626) angeführten Fall von E. n. beim Neugeborenen eine tuberkulöse Belastung annehmen zu müssen, da der Vater der Mutter an Tuberkulose gestorben war und diese selbst Lungenspitzenkatarrh und alte

adhäsive Pleuritis hatte. Unter Kuhns 22 Kindern mit reinem E. n. stammten 8, d. h. 36 Proz., aus nachweisbar tuberkulös belasteten Familien; 4 von diesen 8 konnten später nochmals untersucht werden: 3 blieben gesund, 1 Mädchen erkrankte nach 6 Wochen an tuberkulöser Meningitis und starb (s. oben). Kuhn beschränkt sich darauf, festzustellen, daß einmal Tuberkulose dem E. n. folgen kann, doch bestehe kein Grund, die Affektion als Vorboten der Tuberkulose anzusehen, so wenig als z. B. Masern und Keuchhusten. — Ich habe oben (S. 625) schon darauf hingewiesen, daß von meinen 45 Fällen 3 Kinder betrafen, und diese, sämtlich schwächlich gebaut, z. T. „skrofulös" waren, während von den 42 Erwachsenen die meisten kräftige Konstitution zeigten. Von diesen 3 Kindern hatte eines weder hereditäre Belastung noch deutlich manifeste Erscheinungen von Tuberkulose (Pirquet schwach +), das 2. keine hereditäre Belastung, aber ausgesprochene Skrofulose, deretwegen das Kind schon 2mal im Seehospiz sich befand; das 3. ist der S. 652 mitgeteilte Fall von tuberkulöser Meningitis. Im ganzen zeigten von meinen 45 Fällen 5 nachweisbare hereditäre Belastung, bei 4 weiteren war hereditäre Belastung nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit anzunehmen.

4. **E. n. bei früher oder gleichzeitig tuberkulös Erkrankten** wird von einer Reihe Beobachtern mitgeteilt. Ich erwähne von neueren Publikationen: Hildebrandt (1907) 4 Fälle: Patienten im Alter von 15, 16, 19 und 22 Jahren mit meist leichten Spitzenaffektionen, nur einer dieser Fälle hatte eine ernstere Oberlappenerkrankung mit Hämoptoe. Klinisch bot der Verlauf der Hautaffektion nichts Besonderes, Hildebrandt selbst fügt hinzu: „wir haben nicht den geringsten Anlaß, anzunehmen, daß die Tuberkulose, die wahrscheinlich bei der Mehrzahl dieser Kranken vorlag, in irgendeinem ursächlichen Zusammenhang mit dem Auftreten des E. n. gestanden hat". Lyonnet und Martin teilten 1912 3 ähnliche Fälle (2 davon mit Pleuritis kombiniert) mit, ebenso Pollak; Courmont, Savy und Charlet beschrieben 6 Fälle von E. n. bei denen die „tuberkulöse Natur" teils durch Vorgeschichte, begleitende Spitzenaffektion, Pleuritis, Gelenkaffektion, teils durch positiven Ausfall der Arloing-Courmontschen Serodiagnostik wahrscheinlich gemacht wird.

Kobert teilte 1912 folgende Beobachtung mit:

6jähriges Mädchen, stark hereditär belastet, schlecht genährt, mit Habitus suspect. und Halsdrüsenschwellungen erkrankt mit Fieber, das sich 2 Wochen lang mit abendlichem Anstieg bis 39° und darüber hinzieht; kein Organbefund, schwere Prostration. Plötzlich tritt „wie ein Deus ex machina" an beiden Tibiakanten typisches E. n. auf, in den nächsten Tagen spärliche Nachschübe auf Bauch und Vorderarmen, zugleich Gelenkschmerzen. Am 3. Tag nach Ausbruch des Erythems schwindet das Fieber, das Kind erholt sich aber auffällig langsam. Im Röntgenbild Anschwellungen der beiderseitigen Hilusdrüsen sicher nachzuweisen, Pirquet +.

Kobert hält in seinem Fall das E. n. für ein tuberkulo-toxisches, das als lokales Frühsymptom einer tuberkulösen Infektion auftrat und der von Uffelmann beschriebenen ominösen Form des E. n. einzureihen ist.

Auch ich habe einen derartigen Fall beobachtet, bei dem man von einer solchen „ominösen Form“ sprechen könnte:

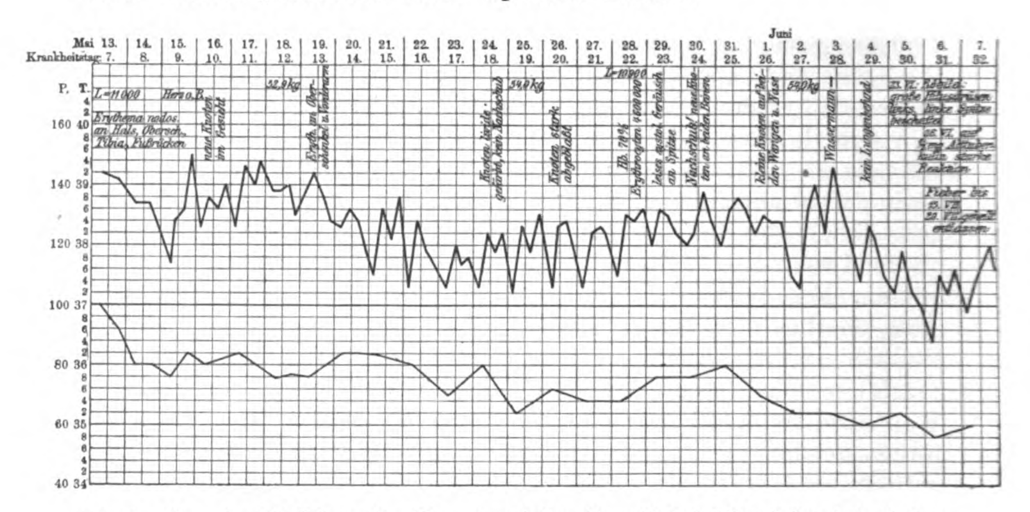


Abb. 7. Otto A., 17 Jahre alt. E. n. („ominöse Form“) bei Hilusdrüsentuberkulose.

(Fall 25.) Otto A., 17 Jahre alter Schiffskoch, ohne hereditäre Belastung, bis auf „Gelenkrheumatismus im rechten Oberschenkel“ nie krank, erkrankte ohne vorausgegangene Angina am 7. V. mit Nackenschmerzen und Fieber; am 12. V. schmerzten die Unterschenkel, es trat daselbst ein bei der Aufnahme am 13. V. noch bestehendes typisches E. n. auf, das am nächsten Tag auch auf Fußrücken und Oberschenkel, am 16. V. im Gesicht, am 19. V. auf den Vorderarmen auftrat; am 30. V., nachdem die Knoten schon abgeblaßt, nochmals Nachschübe an beiden Beinen, am 1. VI. auf beiden Wangen und an der Nase. Andauerndes remittierendes Fieber bis 15. VII., also fast 10 Wochen lang; langsame Erholung. Lungenbefund stets negativ, nie Auswurf; Wassermannreaktion negativ; auf $\frac{1}{2}$ mg Alttuberkulin starke Allgemeinreaktion. Im Röntgenbild: große Hilusdrüsen links, linke Spitze leicht beschattet. Dauer des E. n. 4 Wochen, Dauer der ganzen Erkrankung über 12 Wochen. Heilung.

Die von Uffelmann angegebenen Charakteristika des Exanthems der „ominösen Form“ treffen nur zum Teil auf diesen Fall zu; ich halte den Ausdruck „ominöse Form“ auch wirklich für unangebracht. Es lag einfach ein echtes E. n. mit Nachschüben bei einem jungen Mann mit Hilusdrüsentuberkulose vor; allerdings muß das völlig gleichzeitige Einsetzen der klinischen Symptome beider Erkrankungen als auffällig bezeichnet werden.

Außer diesem Falle war unter meinem Material noch 2mal eine leichte Spitzenaffektion nachzuweisen, die zweifelsohne schon vor Einsetzen des E. n. bestanden hatte (einer der beiden Fälle ist unten mitgeteilt, Fall 28); in 4 weiteren ergab die Anamnese mit mehr oder weniger großer Wahrscheinlichkeit früher überstandene tuberkulöse Erkrankungen:

Fall 19: 22jährige Frau, mit 16 Jahren Lungenkatarrh, 2mal in Heilstätte.

Fall 20: 10jähriges Mädchen; mit 4 Jahren Pertussis, mit 7 Jahren Pneumonie; 2mal wegen Halsdrüsen im Seehospitz.

Fall 26: 13jähriger Junge; Vater lungenleidend; mit 6 und 11 Jahren Lungenkatarrh.

Fall 30: 34jähriger Heizer; vor 3 Jahren Lungenspitzenkatarrh.

Wie mir verschiedene Heilstättenärzte mitteilten, konnten sie bei ihren Kranken gelegentlich, jedoch nicht besonders häufig, das Auftreten von E. n. beobachten. Bei vielen Hunderten von Tuberkulosekranken konnte ich bisher niemals in der Anamnese Angaben über E. n.-ähnliche Affektionen erhalten; unter 974 im Zeitraum von 5 Jahren (1908 bis 1912) auf dem weiblichen Tuberkulosepavillon des Eppendorfer Krankenhauses behandelten leichteren und schwereren Tuberkulosefällen, die überwiegend junge Mädchen betrafen, wurde insgesamt nur ein einziger Fall von E. n. beobachtet:

(Fall 28.) 24jährige Frau, seit 3 Wochen wegen leichter Infiltration der linken Spitze in Behandlung; unter hohem Fieber und schwerer Prostration trat ein typisches E. n. an Beinen und Vorderarmen auf, bei gleichzeitig einsetzenden rheumatischen Schmerzen in zahlreichen Gelenken, die auf Aspirin gut reagierten; rascher Rückgang des Erythems; nach 12 Tagen auf Wunsch gebessert entlassen.

An dieser Stelle möge eine andere Hautaffektion erwähnt sein, die ebenfalls mit der Tuberkulose in ätiologischen Zusammenhang gebracht wurde: das Erythema pernio (Frostbeulen). Permin berichtet z. B., daß von 90 Patienten des Vejlefjord-Sanatoriums 61 = 67 Proz. daran litten und hält aus (mir unzureichend erscheinenden) ähnlichen Gründen, wie sie für das E. n. angeführt werden, ersteres für ein tuberkulöses Exanthem.

5. **Der Ausfall von Tuberkulinproben beim E. n.** ist von verschiedener Seite als Beweis für dessen tuberkulöse Natur herangezogen worden: Lévy-Fränkel berichtete 1908 über 3 Fälle von E. n., die sämtlich positive Ophthalmoreaktion gaben, glaubt aber trotzdem nicht an einen tuberkulösen Charakter der Erkrankung. Morfan (1909) sah bei 6 Fällen von E. n. stets positive Pirquetprobe (2 dieser Fälle wiesen auch klinisch Zeichen von Tuberkulose auf); Lereboullet und Beaulieu, die das E. n. für meist tuberkulöser Natur halten, fanden die Cutanreaktion meist positiv; in Brians 10 Fällen waren „Pirquet und Tuberkulininjektion wohl öfters positiv, gaben aber keine Anhaltspunkte, daß das E. n. als solches gerade tuberkulöser Natur gewesen war".

In neuester Zeit ist es Pollak gewesen, der mit besonderem Nachdruck auf Grund positiver Pirquet-Reaktionen die tuberkulöse Natur des E. n. proklamierte: Sämtliche 48 von ihm innerhalb 2 Jahren in Wien beobachteten Fälle von E. n. (Kinder von 2 bis 13 Jahren) reagierten auf Cutanimpfung nach v. Pirquet positiv, und zwar überwiegend in einem Alter, wo die Tuberkulosehäufigkeit noch eine geringe ist (nach Hamburger und Monti im 2. bis 4. Lebensjahr 27 Proz., 5. und 6. 51 Proz., 7. bis 10. Jahr 71 Proz.). Er schließt daraus, daß das E. n. im Kindesalter nur bei tuberkuloseinfizierten Individuen auftritt, wenn dieselben auch oftmals in dieser Zeit sonst keine klinische

Zeichen von Tuberkulose aufweisen — „sonst müßte man sich vorstellen, daß das E. n. einen Erreger hat, der nur im tuberkulösen Organismus imstande ist, seine Wirkung zu entfalten". Hamburger bezeichnet, auf Pollaks Ausführungen hinweisend, das E. n. geradezu als eine „besondere Form der subcutanen Tuberkulide, die im Kindesalter sehr häufig ist und bisher als rheumatische Erkrankung angesehen wurde"; „hätte das E. n. mit Tuberkulose nichts zu tun, so wäre nicht einzusehen, warum 100 Proz. eine positive Cutanreaktion zeigen, obwohl im Alter von 2 bis 4 Jahren höchstens 25 Proz. positiv reagieren sollten. Die relativ rasche Involution spricht in keiner Weise gegen die tuberkulöse Natur dieser Erkrankung, da wir ja etwas Ähnliches bei der Kindertuberkulose häufig sehen, z. B. Phlyktänen oft in 24 Stunden, Pleuritiden oft in wenig Tagen verschwinden".

Gegen diese Übertreibung, die tuberkulöse Natur des E. n. einfach als ausgemachte Sache zu betrachten, ja das E. n. kurzweg in die Gruppe der Tuberkulide einzureihen und als untrügliches Hinweissymptom für aktive Tuberkulose zu verwerten, wendet sich mit vollem Recht neuestens Moro: Unter 30 Fällen von E. n., die er in München und Heidelberg prüfte, reagierten 4 (wiederholt geprüft) negativ auf Pirquetprobe; das Ergebnis Pollaks (100 Proz. positiv!) „zeigt nur von neuem wieder, wie groß die Häufigkeit der Tuberkuloseinfektion unter den Wiener Kindern ist und wie vorsichtig man mit der Verallgemeinerung von Beobachtungen sein muß, die an diesem Material gewonnen werden". Moro ist in dieser Frage gewiß als kompetenter Beurteiler anzuerkennen, da er 1908 als erster experimentell innigere Beziehungen des E. n. zur Tuberkulose wahrscheinlich machte; er konnte nämlich bei einem $3^1/_2$ jährigen schwer tuberkulosebelasteten, aber kräftigen Kind im unmittelbaren Anschluß an die Einreibung von Tuberkulinsalbe in die Haut der rechten Mamilla neben starker Reaktion daselbst und ausgedehnten Petechien am ganzen Körper (besonders dicht an den unteren Extremitäten) das Auftreten von 5 bis zu markstückgroßen, typischen E. n.-Beulen beobachten. Chauffard und Troisier sahen bei Anwendung der Intradermoreaktion (nach Mantoux) Reaktionen auftreten, die völlig den Knoten der spontanen E. n. glichen; Moro bestätigt diese Beobachtung, glaubt aber nicht an die Wesensgleichheit der Depotreaktion mit den spontanen Knoten; auch Pollak weist auf die Ähnlichkeit der Reaktionspapel (nach Pirquetprobe) mit dem E. n. hin. Jeder, der häufig Intradermalreaktion ausführt (besonders solche mit Partiarantigenen nach Deycke-Much), wird erstaunt sein über die Ähnlichkeit dieses „experimentellen E. n." mit dem spontanen: ich habe gesehen, daß auch erfahrene Kenner des E. n. anfänglich damit getäuscht werden konnten; bei genauerem Zusehen fällt freilich der mehr urticariaähnliche Charakter, die lividere Farbe, die oberflächlichere Lage solcher Reaktionsherde auf. — Ich selbst verfüge nur über 10 Fälle, bei denen die Pirquetimpfung gemacht wurde: sie fiel 6mal negativ aus (3 dieser Fälle gaben auch auf 1 mg Alttuberkulin subcutan keine Reaktion), war 1mal (13jähriges Mäd-

chen) fraglich und 3mal positiv (worunter 1 Fall, der auf $^1/_2$ mg subcutan stark reagierte). Hervorgehoben sei, daß die negativ reagierenden Fälle mehrfach, insbesondere auch in der Rekonvaleszenz, geprüft wurden; es ließe sich ja der Einwand erheben, daß während der akuten Erscheinungen beim E. n., ähnlich wie bei Masern, vorübergehend negative Pirquetprobe sich ergibt. Eine größere Anzahl von Fällen, darunter auch solche, die cutan stark reagiert hatten, habe ich mit $^1/_2$ bis 1 mg Alttuberkulin subcutan geprüft, um eventuell eine Herdreaktion am Orte des abgelaufenen E. n. zu erzielen; es gelang mir dies ebensowenig als Moro bei seinen 4 Fällen. Gerade dieses negative Resultat scheint mir mit besonderer Deutlichkeit dafür zu sprechen, daß man keineswegs berechtigt ist, das E. n. kurzweg als tuberkulöse Hautmanifestation oder etwa als Erscheinung einer Überempfindlichkeit gegen Tuberkulotoxine anzusprechen.

6. **Der Nachweis von Tuberkelbacillen im Blute von E. n.-Kranken** gelang Hildebrand im Jahr 1907 bei nachfolgend kurz referiertem Fall:

24 jährige Köchin, schon als Kind tuberkulös, erkrankte akut an Angina und Stomatitis und 10 bis 12 Tage darauf an E. n. Auf der Höhe der Krankheit, als täglich noch neue Eruptionen auftraten, gelang es durch intraperitoneale Injektion von Venenblut dieser Kranken bei 2 Meerschweinchen experimentell Tuberkulose zu erzeugen, während die Untersuchung des Blutes auf andere Bakterien negativ ausfiel. In der Folgezeit traten nacheinander eine rechtsseitige, dann eine linksseitige Pleuritis, endlich eine Perikarditis auf, die durch ihren Verlauf, zusammen mit der Infiltration der rechten Lungenspitze, einer tuberkulösen Drüse am Hals und der Anamnese als tuberkulöse Veränderungen charakterisiert wurden. Es erfolgte an Heilung grenzende Besserung.

Hildebrand glaubt sich nicht berechtigt, aus dem in einem Falle gleichzeitig beobachteten Kreisen virulenter Tuberkelbacillen im Blut und dem Auftreten des E. n. bei einer offenbar tuberkulösen Patientin irgendwelche Schlüsse zu ziehen; er hält es aber für sehr wohl möglich, wenn auch nicht für erwiesen, daß auch durch Tuberkelbacillen eine vom gewöhnlichen E. n. nicht zu unterscheidende Krankheitsform hervorgerufen werden kann. Brian konnte bei Verimpfung größerer Blutmengen an Kaninchen unter 10 kritisch untersuchten Fällen von E. n. nur 1mal Tuberkelbacillen im Blute nachweisen, und zwar gerade bei einem ganz Tuberkuloseunverdächtigen! Mit dem Essigsäure-Antiformverfahren fand er mehrmals säurefeste Stäbchen, die aber nach Ausfall des Tierexperimentes nicht als wirkliche Tuberkelbacillen angesprochen werden konnten. Pollaks Impfversuche bei 2 Fällen (je 5 ccm Venenblut) fielen negativ aus. — Wie die Erfahrungen der jüngsten Zeit lehren, darf für den Nachweis von Tuberkelbacillen im strömenden Blute nur das positive Impfergebnis verwertet werden, und dieses kann immerhin auch bei klinisch geringem Befund positiv sein — fällt es also bei einem Kranken mit E. n. (der womöglich bald darauf deutliche tuberkulöse Krankheitserscheinungen zeigt) einmal positiv aus, so beweist das noch lange nicht die Entstehung des E. n. durch im Blute kreisende Tuberkelbacillen! Als beweisend könnte nur der regelmäßige

Nachweis von Tuberkelbacillen im Erythemknoten durch Tierimpfung angesehen werden, und dieser ist, wie oben (S. 651) ausgeführt wurde, bisher niemals erbracht worden; das muß auch Pollak zugeben.

Nach dem Gesagten lassen sich die Beziehungen zwischen E. n. und Tuberkulose dahin zusammenfassen: Daß das E. n. direkt durch den Tuberkelbacillus oder dessen Toxine hervorgerufen sei, ist nicht erwiesen, nicht einmal wahrscheinlich (negative Tuberkulinreaktionen!). Auffällig oft ist das E. n., besonders im Kindesalter, von tuberkulösen Erkrankungen (speziell tuberkulöser Meningitis) gefolgt oder tritt bei Tuberkulosebelasteten, Tuberkulosedisponierten, früher oder gleichzeitig Tuberkuloseerkrankten auf. Eine besondere „ominöse Form" des E. n. anzuerkennen, liegt kein Grund vor; ebensowenig kann man das E. n. als „Frühsymptom einer tuberkulösen Erkrankung" bezeichnen. Wahrscheinlich bestehen Wechselwirkungen zwischen beiden Erkrankungen insofern, als das E. n. den Boden für das Aufflackern tuberkulöser Prozesse (ähnlich wie Masern und andere Infektionskrankheiten dies tun) vorbereiten kann, und andererseits der latent oder manifest tuberkulöse Organismus (ähnlich wie nach akuten Infektionskrankheiten) über weniger Schutzstoffe gegenüber dem problematischen Erreger des E. n. verfügt und daher öfters erkrankt. Alle diese Beziehungen treten beim kindlichen Organismus ungleich schärfer und häufiger hervor als beim Erwachsenen.

Histologie des Erythema nodosum.

Die in der früheren Literatur hierüber mitgeteilten Befunde sind spärlich und dürfen nur vorsichtig verwertet werden, da keineswegs immer wirklich reine Fälle von E. n. untersucht wurden. Die Excision von Erythemknoten ist schmerzhaft und muß bis tief ins Unterhautzellgewebe hinein erfolgen, weil sonst wesentliche Veränderungen entgehen. Die gesamte Literatur bis 1897, speziell die Arbeiten von Bohn, Campana, Unna, Philippson, findet sich ausführlich bei Jadassohn zusammengestellt. Dieser selbst konnte auf Grund von 2 eigenen Präparaten die 1894 von Unna in seiner Histopathologie gegebene klassische Schilderung im wesentlichen bestätigen: entzündliche Veränderungen der tieferen Schichten der Cutis und Subcutis, in leichteren Fällen auf den Gefäßbaum und seine nächste Umgebung beschränkt, in schwereren sehr diffus; Zellmassen, die speziell die Maschen des Fettgewebes dicht ausfüllen, bestehend aus mono- und polynucleären Leukocyten und aus an manchen Stellen in großen Massen beieinander liegenden Erythrocyten. Wie Philippson, fand auch Jadassohn in den Präparaten des einen Falles Riesenzellen in nicht unbeträchtlicher Anzahl, dieselben lagen in Fettläppchen, hatten zum größeren Teil wandständige Kerne in beträchtlicher Anzahl und ein ziemlich regelmäßig vakuolisiertes Protoplasma. — Irgendwelcher Anhaltspunkt für einen tuberkulösen Charakter der histologischen Hautveränderungen geht aus keiner

der verschiedenen Schilderungen hervor. — Die fixen Zellen der Cutis fand Jadassohn in weitem Umkreis geschwollen, an einer Vene waren deutliche Zeichen von Entzündung der Wand und Endothelverdickung vorhanden. (Philippson hatte in einem seiner 4 Fälle ebenfalls eine Phlebitis der subcutanen Venen — Vermehrung der Endothelien — mit einer Blutung per rhexin gefunden; Hoffmann [1904] zeigt in seiner Abb. 2 eine hochgradig entzündete, tief im subcutanen Fettgewebe gelegene Vene vom Unterschenkel eines jungen Mannes, der wenige Tage zuvor unter seinen Augen an einem typischen idiopathischen E. n. erkrankt war; auch hier bestand erhebliche Wandentzündung und von ihr ausgehend eine starke hämorrhagische Entzündung des subcutanen Fettgewebes.) „Während also die anatomischen Untersuchungen eine Stütze für die Bohnsche Hypothese, daß Embolie oder Thrombose die Ursache der Erythemefflorescenzen seien, nicht ergeben hatten, beweisen sie in unzweideutiger Weise, daß diese Affektionen entzündlicher Natur sind", also die Bezeichnung „Erythem" zu Unrecht tragen. Von einer angioneurotischen Natur dieser Erytheme bleibt nach Jadassohn nur die in manchen Fällen vorhandene klinische Ähnlichkeit mit einer Angioneurose, nämlich der Urticaria, übrig. Die Entzündung, die den „Erythemen" zugrunde liegt, führt nicht zu einer Zerstörung des Grundgewebes; das elastische Gewebe verschwindet zwar innerhalb der perivasculären Zellmäntel, bleibt aber sonst wohlerhalten; damit erklärt sich der glatte Heilungsprozeß ohne Narbenbildung und Erschlaffung der Haut (Unna). Blutaustritte ins Gewebe der Cutis vermißte Unna (— Campana sah Erythrocytenanhäufungen und Hämatinschollen —) und ist daher geneigt, die Verfärbung bei Abheilung der Knoten auf Hämoglobinzersetzung innerhalb der Blutbahn zurückzuführen, die sich abspielt an den sich stauenden Blutsäulen und vor den weißen Thromben. Nach Unna partizipiert beim E. n. die Epidermis (die beim E. exs. multif. besonders beteiligt ist) nur wenig in Form einer gleichmäßigen Zellschwellung, Verbreiterung der Saftspalten und Auftreten zahlreicher Mitosen; nur an einzelnen Stellen, die zur Schuppenbildung führen, besteht eine stärkere Leukocyteneinwanderung in das Epithel. Unna nimmt an, daß der auf embolischem Weg in die Haut gelangende infektiöse Keim des E. n. nicht in der Cutis selbst, sondern nur hart an den Gefäßen derselben gedeiht, innerhalb der perivasculären Lymphräume geringe Emigration und bedeutende Zellproliferation, starkes Ödem und Schwund der elastischen Fasern bedingt. Das sich peripher ausdehnende Ödem führt zu der Gesamtanschwellung der Haut, die den Knoten ausmacht. Vor kurzem (1912) hat Geber über histologische Untersuchungen bei 8 Fällen von Erythem berichtet, von welchen 6 wahrscheinlich echtes E. n. betreffen. Er excidierte die Erythemknoten möglichst frühzeitig nach ihrem Auftreten und untersuchte in Serienschnitten vor allem auf Venenveränderungen. Nach seinen Befunden faßt er die Hautveränderungen beim E. n. als Metastasen einer leichten, abgeschwächten septischen Erkrankung auf; manchmal gelang es ihm, im Thrombus der Hautvene, manchmal auch im Blute, Bakterien nach-

zuweisen. Aus Komplementablenkungsversuchen schließt er, daß meist Staphylokokken, seltener Streptokokken als Erreger in Betracht kommen.

Das beifolgende Mikrophotogramm stellt ein Übersichtsbild eines Erythemknotens dar, der von Herrn Dr. Oehlecker einer 24jährigen Patientin mit typischem E. n. etwa 4 Tage nach dessen Auftreten excidiert worden war; Herr Professor E. Fraenkel war so freundlich, mir die Präparate zur Verfügung zu stellen. Es handelt sich um nicht sehr hochgradige Veränderungen, die fast ausschließlich in den tieferen

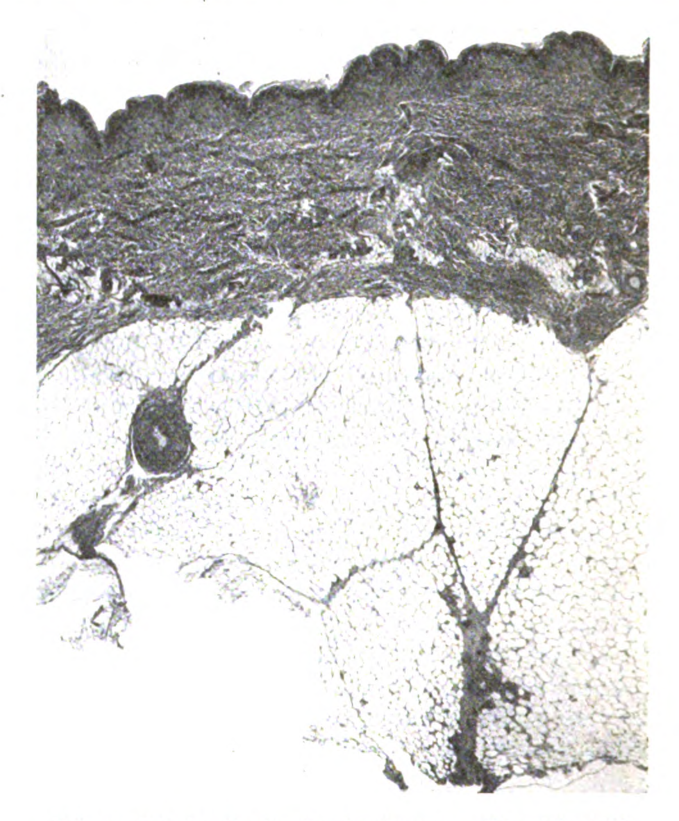


Abb. 8. Schnitt durch Erythemknoten. Übersichtsbild.

Schichten der Cutis und Subcutis sich abspielen, die Epidermis erscheint fast völlig unbeteiligt. Blut- oder Hämatinschollen sind nicht nachzuweisen, dagegen tritt die streng an die Gefäße sich haltende Entzündung deutlich in Form der „Zellmäntel“ (Unna) hervor, die sich aus dem subcutanen Fettgewebe scharf abheben. Diese erweisen sich bei stärkerer Vergrößerung teils aus Rundzellen, teils aus polynucleären Leukocyten zusammengesetzt; Erythrocyten finden sich nur spärlich darin, da und dort sind auch einzelne Riesenzellen zu bemerken. An den Gefäßen sind erhebliche Veränderungen an Intima oder Media nicht festzustellen, auch enthalten sie keine Thromben oder Bakterien-

massen in ihrem Lumen. Bis zu einem gewissen Grad zeigt das Bild eine, allerdings nur grobe, Ähnlichkeit mit den Hautveränderungen, wie sie neuerdings E. Fraenkel bei Fleckfieberroseolen nachgewiesen hat: bei letzteren liegt aber eine herdförmige Erkrankung kleiner Hautarterienäste mit hyaliner Umwandlung und Nekrose der innersten Wandschichten und adventitieller Knötchenbildung vor.

Ätiologie und Pathogenese.

Der Erreger des E. n. ist noch unbekannt. Die bisher mitgeteilten bakteriologischen Befunde können sämtlich einer strengeren Kritik nicht standhalten. Bezüglich des Tuberkelbacillus ist das im Vorhergehenden bereits ausgeführt worden; eine eingehende Kritik der übrigen Bakterienbefunde gibt Jadassohn in seinem Bericht S. 767 ff. Er konnte bei wiederholten mikroskopischen und bakteriologischen Untersuchungen von E. n. (und E. exs. m.) nur negative Resultate erzielen. Wie oben mitgeteilt, hatte ich selbst bei Kultivierung sowohl des Blutes als der Knoten ebenfalls durchweg negative Resultate. Versuche, E. n. auf Tiere zu übertragen, scheinen bisher nicht vorzuliegen; jedenfalls konnte ich in der Literatur hierüber keine Angaben finden. Der von Menzer 1901 kurz mitgeteilte Befund (Staphylokokken in einem excidierten Hautknoten bei E. n.) beweist ebenso wenig als die schon zitierten Befunde Gebers (Bakterien in Thromben von Hautvenen, die nach Komplementablenkungsversuchen als Staphylokokken, seltener als Streptokokken anzusprechen waren). Nach allem, was wir über Hauterscheinungen im Gefolge bakterieller Allgemeinerkrankungen wissen — vergleiche E. Fraenkels jüngst erschienene Arbeit über derartige „metastatische Dermatosen" —, erscheint es auch von vornherein als höchst unwahrscheinlich, daß das E. n. (etwa embolisch) durch virulente oder abgeschwächte Bakterien aus der Gruppe der uns bekannten Eitererreger z. B. hervorgerufen wird! Von einer „abgeschwächten septischen Infektion" (Geber) zu sprechen, oder mit Jürgensen das E. n. als „Ausdruck einer kryptogenetischen Sepsis" aufzufassen — dazu fehlt, ganz abgesehen von allen dagegen sprechenden klinischen Gründen, jeder bakteriologische Anhaltspunkt. Die von mehreren Seiten mitgeteilten Bakterienbefunde im Tonsillarabstrich bei E. n. (Staphylokokken, Streptokokken u. a.) beweisen nichts Direktes für die Art des Erregers. Daß man fernerhin nicht berechtigt ist, wegen des Vorkommens von akutem E. n. oder — häufiger — E. n.-ähnlichem Exanthem bei allerlei Infektionskrankheiten den bekannten oder unbekannten Erreger der letzteren für die Entstehung des E. n. verantwortlich zu machen, ist im Vorhergehenden schon mehrfach hervorgehoben worden. Bezeichnungen wie „E. n. gonorrhoicum", „E. n. syphiliticum" und dergleichen scheinen mir daher nicht glücklich gewählt zu sein. Auch wenn hierdurch nicht allein eine Entstehung durch die betreffenden Mikroorganismen selbst, sondern auch durch ihre Toxine ausgedrückt werden soll. Die Möglichkeit, zum mindesten manche Fälle von E. n. als „toxisch" bedingt auf-

zufassen, soll nicht bestritten werden; nur ist damit für die Klärung der Pathogenese wenig gewonnen.

Eine Klassifikation der Erytheme im allgemeinen und des E. n. im speziellen bietet noch mancherlei Schwierigkeiten. Jadassohn, der diese Fragen einer eingehenden kritischen Besprechung unterzieht, kommt zu dem Schluß, man müsse, vorwiegend aus klinischen Gründen, beim E. n. (wie beim E. exs. m.) zwei Gruppen trennen: das primäre idiopathische E. n. als eigene, selbständige Affektion, die von den banalen Erythemen abzusondern ist (Hebra) und nach bestimmtem Typus, wie ihn Hebra bereits scharf umschrieben hat, verläuft — und ein sekundäres E. n., das teils den toxischen, teils den bakteriellen Exanthemen zuzuweisen ist. In letztere Gruppe wären dann auch — von den medikamentösen Erythemen können wir hier ganz absehen — die sog. „infektiösen Erytheme" einzureihen. Wir wir sahen, stellen dieselben teils ein echtes E. n. bei und nach Infektionskrankheiten dar, teils Exantheme, die das Bild des E. n. täuschend nachahmen und manchmal nur schwer sich auf Grund gewisser Verlaufseigentümlichkeiten (starker Juckreiz, erhebliche Schuppung, lange Persistenz, fieberloser Verlauf und ähnliches) von demselben abtrennen lassen.

Wie eingangs betont, wollte ich hier wesentlich das klinische Bild des primären, idiopathischen E. n. schildern. Alles drängt dazu, dieses als eine, wahrscheinlich infektiöse, Allgemeinerkrankung aufzufassen, deren unbekannter Erreger — häufig wohl durch die Tonsillen in den Körper eindringend — ein wohlcharakterisiertes Krankheitsbild hervorruft; der Knotenausschlag ist als hervorstechendstes Symptom desselben anzusehen. Wie der unbekannte Erreger das Exanthem hervorruft: ob embolisch in die Haut verschleppt, ob durch Einwirkung seiner Toxine auf die Haut oder — unwahrscheinlich — auf dem Umweg einer Angioneurose, muß vorläufig noch dahingestellt bleiben. Daran ist jedenfalls festzuhalten, daß nicht eine lokale Hauterkrankung vorliegt, sondern eine fast stets fieberhafte akute Allgemeinerkrankung: der klinische Verlauf, die gelegentlichen visceralen Komplikationen, Beobachtungen wie die von Treplin neuerdings mitgeteilten, ferner die Beziehungen zum Gelenkrheumatismus sprechen für diese Auffassung, die meist fehlende Milzschwellung nicht dagegen. Bei Kindern und jugendlichen Erwachsenen scheinen gewisse Wechselbeziehungen zwischen E. n. und anderen Infektionskrankheiten (Masern, Tuberkulose u. a.) zu bestehen: meist derart, daß letztere den Boden für das E. n. vorbereiten, gelegentlich aber auch umgekehrt.

Vom E. exs. m. ist das E. n., wie oben (S. 643) eingehend erörtert wurde, streng zu trennen.

Mit den rheumatischen Affektionen ist das E. n. durch verwandtschaftliche Beziehungen (s. S. 635) verbunden, sicherlich aber ist es nicht einfach als eine „rheumatische Affektion" (Boeck) zu bezeichnen oder als „polyarthritisches Äquivalent", als „Syndrom der rheumatischen Diathese" aufzufassen: das problematische Virus des Gelenkrheumatismus ist mit dem des E. n. wahrscheinlich wohl verwandt, aber nicht identisch!

Weiteren Aufschluß über die noch recht dunkle Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung werden wir am besten erhalten durch sorgfältige klinische Beobachtung aller Fälle, scharfe Trennung der idiopathischen von den symptomatischen, durch Klarstellung der Beziehungen zu Tuberkulose, Lues und anderen Infektionskrankheiten für jeden einzelnen Fall, und schließlich durch genaue histologische und bakteriologische (event. tierexperimentelle) Untersuchung möglichst vieler Knoten bei primärem wie sekundärem E. n.

Die Prognose

kann bei Erwachsenen fast durchweg als günstig bezeichnet werden, sofern es sich um echtes, idiopathisches E. n. handelt. Die oben angeführten Komplikationen sind im ganzen doch zu selten, als daß sie die Prognose wesentlich trüben könnten. Bei Kindern ist zu berücksichtigen, daß die Erkrankung einerseits gern an sich schwächliche, skrofulöse Individuen befällt, und andererseits durch das E. n. nicht ganz selten die Entwicklung anderer Infektionskrankheiten, in erster Linie der Tuberkulose, begünstigt wird.

Therapie.

Während der Fieberperiode und einige Tage nachher empfiehlt es sich, auch in leichten Fällen, den Patienten im Bett zu halten. Häufig ist die Bettruhe schon allein durch die mehr oder weniger starken rheumatoiden Beschwerden geboten; angesichts der möglicherweise sich anschließenden Komplikationen (Pleura, Herz, Gelenke) erscheint dieses Gebot als dringend notwendig.

Salicyl und dessen Ersatzmittel wirken gegen das E. n. selbst nur wenig oder gar nicht, sondern im wesentlichen nur gegen die begleitenden rheumatischen Beschwerden oder Gelenkaffektionen. Wo Schmerzen von den Knoten selbst ausstrahlen, hilft Salicyl nicht; nach J. O. Symes sind die Salicylate überhaupt unwirksam. Nachschübe sind jedenfalls, wie oben S. 637 (Fall 42) geschildert, dadurch nicht zu vermeiden. Doch würde ich, schon im Interesse subjektiver Erleichterung des Kranken, in jedem Falle Aspirin oder Phenacetin in nicht zu großen Dosen (4 mal 0,5) raten. Jodkali soll, wie Jarisch angibt, nach mehrfacher Erfahrung schädlich wirken. Gegen die oft auch spontan sehr erheblichen Schmerzen des Knotenausschlags gebe man feuchte Verbände mit essigsaurer Tonerde oder zehnprozentigem Ichthyolwasser.

XIII. Die Pathologie der Blutgerinnung und ihre klinische Bedeutung.

Von

Hermann Küster-Breslau.

Inhaltsverzeichnis.

Literatur.

Das nachfolgende Verzeichnis enthält die Angabe der im Text angeführten Autoren seit dem Jahre 1909.

Die Literatur aus den früheren Jahren findet man bei Morawitz, Die Chemie der Blutgerinnung, Ergebnisse der Physiologie 1904, und in dem ebenfalls von Morawitz bearbeiteten Kapitel über Blutgerinnung im Handbuch der Biochemie, herausgegeben von Oppenheimer 1909, endlich in meiner Habilitationsschrift „Die Störungen der Blutgerinnung", Breslau 1911.

1. Addis, Ref. Münchner med. Wochenschr. 1910. S. 2435.
2. — Ref. Ebenda 1910. S. 2065.
3. — Ref. Zentralbl. f. Physiol. 1910. S. 421.
4. Albrecht, Zentralbl. f. Gynäk. 1913. Nr. 9.
5. Amersbach, Inaug.-Diss. Heidelberg 1911.
6. v. Angián und von den Velden, Biochem. Zeitschr. **43**. Heft 3.
7. Arthus, Journ. de physiol. et pathol. gén. Paris **4**. 1902.
8. Bachrach und Fittinger, Wiener klin. Wochenschr. 1910. Nr. 11.
9. Blühdorn, Kurt, Berliner klin. Wochenschr. **50**. 1913. S. 14 bis 16.
10. Bigelow, Ref. Therap. Monatsh. 1911.
11. Burkhardt, L., Münchner med. Wochenschr. 1911. S. 778.
12. Cantoni, Ref. Zentralbl. f. d. ges. Gynäk. **2**. 1913. Heft 3. S. 145.
13. Chantemesse, Ref. Münchner med. Wochenschr. 1909. S. 891.
14. Chiari und Januschke, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1911.
15. Cristea und Bianca Bienenfeld, Wiener klin. Wochenschr. 1910. Nr. 38. S. 1347.
16. — und Denk, Wiener klin. Wochenschr. 1910. S. 234.
17. Clough, Ref. Zentralbl. f. d. ges. Gynäk. 1913. Nr. 40.
18. Dienst, Münchner med. Wochenschr. 1912. S. 2799.
19. — Arch. f. Gynäk. **90**. 1910. Heft 3.
20. — Zentralbl. f. d. ges. Gynäk. 1912. S. 670.
21. Ebeler, Monatsschr. f. Gynäk. **36**. 1912.
22. Enderlen, Münchner med. Wochenschr. 1910. S. 1308.
23. Engelmann und Sesse, Gynäk. Rundschau 1910. Jahrg. IV. Heft 19.
24. Engelmann und Ebeler, Monatsschr. f. Gynäk. **36**. 1912.
25. Fonio, Ref. Zentralbl. f. d. ges. Gynäk. 1913. S. 639.
26. Franz, Münchner med. Wochenschr. 1912. Nr. 53.
27. Goffe, Ref. Zentralbl. f. d. ges. Gynäk. 1913. Nr. 39.
28. Goodmann, Ref. Münchner med. Wochenschr. 1911. S. 376.
29. Grau, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **101**. 1911. Heft 1 und 2.
30. Guibal, Ref. Münchner med. Wochenschr. 1910. S. 1248.
31. Hanser, Virchows Arch. **213**. 1913. S. 1. 65.
32. Heimann, Zeitschr. f. Gynäk. u. G. **73**. 1913.
33. Hoefnagels, Ref. Gynäk. Rundschau. 1912. S. 317.
34. Heyter, Ref. Zentralbl. f. d. ges. Gynäk. II. **7**. 1913. S. 305.
35. Jaffé, Berko, Folia haemat. **15**. 1913. S. 167 bis 180.
36. Jennings, Ref. Zentralbl. f. d. ges. Gynäk. 1913. Nr. 30.
37. John, Münchner med. Wochenschr. 1912.
38. Katzenellenbogen, Zeitschr. f. Kinderheilk. **8**. 1913. H. 3.
39. Kehrer, Ref. Zentralbl. f. d. ges. Gynäk. 1913. Nr. 24.

40. **Keller**, Arch. f. Gynäk. **97**. 1911. Heft 3.
41. **Kottmann und Lidsky**, Zeitschr. f. klin. Med. **71**. 1911. Heft 3 bis 6.
42. **Koch und Klein**, Gynäk. Rundschau. **6**. 1912. S. 597.
43. **Kocher**, Arch. f. klin. Chir. **99**.
44. **Krauß**, Münchner med. Wochenschr. 1910. S. 2421.
45. **Kretschmer**, Ref. Zentralbl. f. d. ges. Gynäk. 1913. Nr. 39.
46. **Kroesing**, **Elis.**, Arch. f. Gynäk. **94**. 1911. Heft 2.
47. **Küster**, Münchner med. Wochenschr. 1911. Nr. 46.
48. — Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 51.
49. **Lamers**, Zeitschr. f. Gynäk. u. G. **71**. 1912.
50. **Landsberg**, Arch. f. Gynäk. **92**. 1911. Heft 3.
51. — Zeitschr. f. Gynäk. u. G. **73**. 1913. Heft 1.
52. **Levison**, Ref. Zentralbl. f. Gynäk. 1913. Nr. 30.
53. **Linzenmeier**, Zentralbl. f. Gynäk. 1913. Nr. 26.
54. **Matthes**, Münchner med. Wochenschr. 1910. S. 1882.
55. **Matsuoka**, Deutsche Zeitschr. f. Chir. **102**. S. A.
56. **Merckens**, Münchner med. Wochenschr. 1913. Nr. 18.
57. **Müller und Saxl**, Therap. Monatsh. 1912.
58. **Neu und Kreis**, Münchner med. Wochenschr. 1911. 2441.
59. **Nolf und Herry**, Ref. Münchner med. Wochenschr. 1910. S. 1906.
60. **Nolf**, Ref. Zentralbl. f. d. ges. Gynäk. **1**. 1913. S. 48.
61. **Pagnier**, Ref. Ebenda. **1**. 1913. S. 263.
62. **Perugia** Ref. Münchner med. Wochenschr. 1909. S. 305.
63. **Perussia**, Ref. Ebenda. 1912. S. 2358.
64. **Pelosi**, Ref. Zentralbl. f. d. ges. Gynäk. **1**. 1913. S. 48.
65. **Pfeiffer**, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **5**. 1908. Heft 2.
66. **Plumier**, Ref. Münchner med. Wochenschr. 1911. S. 215.
67. **Rubin**, Münchner med. Wochenschr. 1912.
68. **Ruediger**, Med. Klin. 1913. Nr. 8. S. 293.
69. **Saxl**, Ebenda. 1913. Nr. 15.
70. **Schickele**, Vortrag auf der Naturforscher-Vers. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1912. S. 2305.
71. **Schilling**, Münchner med. Wochenschr. 1911. S. 2330.
72. **Schloeßmann**, Arch. f. klin. Chir. **102**. Heft 1.
73. **Schreiber**, Therap. d. Gegenw. 1913. S. 195.
74. **Schultz**, Zentralbl. f. inn. Med. 1912. Nr. 9 bis 13.
75. — Münchner med. Wochenschr. 1913. Nr. 1.
76. — Ebenda. 1912. Nr. 19.
77. **Sehrt**, Ebenda. 1913. Nr. 18.
78. **Stromberg**, Ref. Zentralbl. f. Physiol. 1911. Nr. 25.
79. **Studzinsky**, Ref. Münchner med. Wochenschr. 1911. Nr. 49. S. 2624.
80. **Trembur**, Ebenda. 1910. S. 1472.
81. **Unger**, Wiener klin. Wochenschr. 1912. Nr. 39.
82. **von den Velden**, Ref. Münchner med. Wochenschr. 1911. S. 1023.
83. — Ref. Zentralbl. f. Gynäk. 1911. Nr. 22.
84. **Vincent**, **Beth**, Ref. Ebenda. 1913. Nr. 27.
85. **Vogel**, Zeitschr. f. klin. Med. **71**. 1911. Heft 3 bis 6.
86. **de Vries**, Ref. Frommels Jahresberichte. 1911. S. 652.
87. **de Waele**, Ref. Zentralbl. f. d. ges. Gynäk. **1**. 1913. S. 162.
88. **Weil**, **Emile**, Ref. Ebenda **1**. 1913. S. 366.
89. **Waeber**, Gynäk. Rundschau. 1912. Heft 6. S. 207.
90. **Weiß**, **Hugo**, Wiener klin. Wochenschr. 1910. Nr. 23. S. 839.
91. — Ref. Münchner med. Wochenschr. 1910. S. 986.
92. **Welch**, Ref. Münchner med. Wochenschr. 1910. S. 1852. und Gynäk. Rundschau. 1912. S. 597 (**Koch**).
93. **Whipple**, Ref. Therap. Monatsh. 1911.

Einleitung.

Das uralte Problem der Blutgerinnung beginnt anscheinend wieder das Interesse der Kliniker zu erregen; immer häufiger werden in den letzten Jahren die Veröffentlichungen, die Störungen der Blutgerinnung bei den verschiedensten Erkrankungen angeben. Es mag das darin seinen Grund haben, daß in den letzten Jahren dank der Arbeiten von Loeb, Morawitz, Nolf und ihren Schülern unser Blick in das Wesen und den Ablauf dieses seltsamen Vorganges tiefer hineingedrungen ist, daß Hand in Hand damit die Untersuchungsmethoden, die für klinische Zwecke brauchbar sind, eine reichliche Vermehrung und Verfeinerung zugleich erfahren haben. Es scheint, als ob die bisher geltenden und den alten Untersuchungsmethoden zugrunde liegenden Theorien langsam neueren Anschauungen weichen müssen. Da ist es wohl an der Zeit, sich Rechenschaft darüber zu geben, was die Arbeiten bisher an positiven Ergebnissen zutage gefördert haben. Diese Ergebnisse im wesentlichen zu sammeln, soll meine Aufgabe sein.

Wir beginnen mit einer Darstellung der Chemie der Blutgerinnung, soweit sie zum Verständnis der klinischen Untersuchungen notwendig erscheint. Da muß eine Tatsache vorangestellt und unterstrichen werden, die nämlich, daß bei fast allen Untersuchungen über die Blutgerinnung, besonders aber bei den klinisch verwendeten Methoden, fast stets mit Gemischen der verschiedensten Eiweißkörper und Salze, fast nie mit chemisch gut definierten Körpern gearbeitet wird, daß daher verschiedene Ergebnisse anscheinend gleicher Anordnungen infolge des Einwirkens unbekannter Komponenten leicht möglich sind. Die Untersuchungen beziehen sich ferner auf Blut verschiedener Tierarten, die nach unseren heutigen Kenntnissen durchaus nicht den gleichen Ablauf des Gerinnungsprozesses besitzen, so daß die Resultate nicht übertragbar sind.

Müssen wir nun schon mit Verschiedenheiten der sozusagen physiologischen Gerinnung rechnen, so müssen wir noch eher unkontrollierbare und unberechenbare Abweichungen erwarten, wenn das Blut vorbehandelt — z. B. etwa mit Magnesiumsulfat ungerinnbar gemacht wird —, oder wenn man Serum der einen Tierart auf Plasma einer anderen einwirken läßt. Diese Umstände lassen es verständlich erscheinen, wenn vielfach Widersprüche und Unstimmigkeiten in den Untersuchungsergebnissen zutage treten.

I. Physiologischer Teil.

Die Zustandsänderung des Blutes, die wir als Gerinnung kennen, ist, teleologisch betrachtet, zweckmäßig, denn sie erscheint geeignet, dazu beizutragen, daß der weitere Nachfluß von Blut aus der verletzten Stelle verhindert, die Blutung zum Stillstand gebracht wird, und man hat von alters her ihre Bedeutung darin gesehen.

Wenn wir mit Loeb (1906) den Vorgang der „Blutungsstillung“ in der Tierreihe verfolgen, so sehen wir die überraschende und inter-

essante Tatsache, daß die ursprüngliche Art der Blutstillung bei niederen Tieren ausschließlich der Verschluß der verletzten Stelle durch Agglutination zelliger Elemente, der amöboiden Wanderzellen des Blutes, ohne Beteiligung von Gerinnungsvorgängen ist.

Höher hinauf in der Tierreihe kombiniert sich dieser Vorgang mit dem Auftreten von Faserstoff, also echten Gerinnungsprozessen (Hummer, Vogel, Hund). Die ursprünglich allein nachweisbare Beteiligung der Blutzellen — die Thrombose —, die wir als eine Reaktion auf Gefäßverletzung oder Einführung von Fremdkörpern in die Bluträume mit der Tendenz der Abwehr auffassen, bleibt auch bei den Wirbeltieren bis zum Menschen hinauf erhalten. Sie kommt sogar unabhängig von Gerinnungsprozessen selbständig vor, wie Loeb an einigen von ihm untersuchten Tierspezies nachwies; macht man, so zeigte er, das Blut durch Hirudin- oder Peptoninjektionen ungerinnbar, so läßt sich trotzdem „Thrombenbildung" erzeugen. Die Agglutination der Blutzellen, die Thrombose, ist eine allen blutbesitzenden Tieren gemeinsame Reaktion auf Verletzung irgendwelcher Art, die Abscheidung von Faserstoff, Blutgerinnung, ist erst später in der Entwicklungsreihe hinzugekommen. Nun aber bestehen diese beiden Prozesse bei den höheren Tieren, soweit man sich damit beschäftigt hat, nicht mehr allein nebeneinander, sondern es haben sich auch tiefgreifende Zusammenhänge zwischen ihnen ausgebildet, die zurzeit noch Gegenstand der Untersuchung und längst nicht klargestellt sind.

Das Verhältnis der zelligen Blutelemente, der roten und weißen Blutkörperchen und der Blutplättchen, zu der Gerinnung des Blutes einerseits, zur Thrombenbildung andererseits wird in den folgenden Ausführungen unberücksichtigt bleiben, da eine Darlegung auch dieser Beziehungen zu weit vom Thema abführen würde. Jedenfalls aber müssen die beiden Begriffe Thrombose und Blutgerinnung auseinandergehalten und dürfen nicht unterschiedslos angewandt werden.

Ich werde versuchen, in der Darstellung dem Pfade zu folgen, der auf unsere modernen Vorstellungen vom Wesen der Blutgerinnung hinführt, und muß mir versagen, den Seitenwegen nachzugehen, die, wie überall in der Wissenschaft, so auch hier rechts und links vom Wege abführen, wenn sie für die klinischen Zwecke, auf die wir schließlich hinaus wollen, Aufklärung vorläufig noch nicht geben, ohne damit über ihren Wert und ihre Berechtigung ein Urteil abgeben zu wollen. In dieser Darstellung der Lehre von der Blutgerinnung lehne ich mich an die Referate an, die Morawitz 1905 in den Ergebnissen der Physiologie, 1908 in Oppenheimers Handbuch der Biochemie, 1911 in Abderhaldens Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden erstattet hat, die Literatur der Jahre seitdem ist an den einzelnen Stellen angeführt.

Die Lehre von der Blutgerinnung.

Die Theorien der älteren Zeit, die ich nicht näher darlegen, aber doch wenigstens ganz kurz erwähnen möchte, kann man im großen und ganzen in zwei Hauptgruppen unterbringen.

In der einen finden die Anschauungen Platz, die annehmen, daß veränderte physikalische Bedingungen der Aggregatänderung des Blutes zugrunde liegen, ohne auf innere Änderungen in der Zusammensetzung Rücksicht zu nehmen.

Als Beispiel nennen wir die von Hippokrates und Aristoteles schon angeführte, bis Ende des 18. Jahrhunderts noch verteidigte Meinung von dem Einfluß der Kälte als Ursache der Gerinnung. Das Blut wird aufgefaßt als eine übersättigte, unter der Kälteeinwirkung auskrystallisierende Lösung von Faserstoff, wie das 1760 noch Butt in einer in Edinburg erschienenen Dissertation annahm.

Eine andere Theorie sah das auslösende Moment der Blutgerinnung in dem Aufhören der natürlichen Bewegung, eine Vorstellung, die in der häufig gebrauchten alten Bezeichnung „Separatio" gleich Trennung der festen und flüssigen Bestandteile des Blutes, ihren Ausdruck findet. Auch die Berührung mit der Luft oder mit Fremdkörpern muß hier erwähnt werden, denn wie Morawitz bemerkt, ruhen auch diese Theorien, soweit sie nicht nur eine Umschreibung für Nichtwissen sind, im Grunde auf der Vorstellung, daß eine Änderung der physikalischen Bedingungen die Gerinnung auslöst.

Die zweite Gruppe umfaßt die Theorien, die chemische Ursachen der Blutgerinnung annehmen. Auch sie finden schon im Altertum ihre Vertreter, in allgemeinster Form bei Galenus in dem Satze „Die Umwandlung zum Gerinnsel ist der Weg zur Zersetzung".

Von diesem so ganz allgemein und unbestimmt gefaßten Gedanken an bis zu unserer heutigen Auffassung führt eine lange Reihe mannigfaltiger Versuche, das Wesen dieser „Zersetzung" dem Verständnis näher zu bringen entsprechend dem jeweiligen Stande des Wissens und der Arbeitsmethoden.

Mit manchen anderen Forschern sprach Virchow dem Einfluß des atmosphärischen Sauerstoffes eine bedeutende Rolle bei diesem Umwandlungsvorgang zu, gewann aber gleichzeitig neue, für die Folge als richtweisend erkannte Gesichtspunkte aus Beobachtungen, die er in seiner Cellular-Pathologie folgender Art vorträgt: In einem pleuritischen Exsudat bildete sich Gerinnung kurze Zeit nach der Entleerung; nachdem das Gerinnsel durch Quirlen entfernt war, bildete sich wieder ein neues usw., 14 Tage lang. „Es war dies also eine von der gewöhnlichen Gerinnung des Blutes wesentlich abweichende Erscheinung, die sich nicht wohl begreifen ließ, wenn wirkliches Fibrin als fertige Substanz darin enthalten war (wie 1832 Johannes Müller glaubte erwiesen zu haben), und die darauf hinzuweisen schien, daß erst unter Einwirkung der atmosphärischen Luft Fibrin entstünde aus einer Substanz, die dem Fibrin allerdings nahe verwandt sein müßte, aber doch nicht wirkliches Fibrin sei. Er schlug darum vor, dieselbe als fibrinogene Substanz zu trennen.

Bereits vor Virchow hatte sich Buchanan (1845) mit der Gerinnung von Exsudaten, speziell der Hydrocelenflüssigkeit, beschäftigt und durch seine Untersuchungen den Grundstein zu unserer heutigen

Lehre von der Gerinnung überhaupt, speziell der Blutgerinnung, gelegt. Er wies nach, daß die Hydrocelenflüssigkeit keineswegs die Neigung hat, spontan zu gerinnen, sondern daß vielmehr noch ein zweites Agens hinzugefügt werden muß, wenn eine Gerinnung erfolgen soll, ein Agens, das er sowohl im Blutserum als in Blutgerinnseln fand. Daraus ergab sich einmal die Vorstellung, daß das von Blutkörperchen befreite Serum Träger einer für die Gerinnung wirksamen Substanz sei; andererseits führte dieser Versuch zu der Idee. daß dieser Körper wahrscheinlich nicht im Serum entstehe, sondern von den Blutkörperchen geliefert werde und zwar deshalb, weil gerade die Teile des Blutgerinnsels, die vorwiegend aus weißen Blutkörperchen bestanden, eine stärkere Wirkung erkennen ließen. — In diesen nicht weiter viel beachteten Versuchen sind in der Tat unsere heutigen Kenntnisse eingeschlossen; was seit dieser Zeit noch hinzugekommen ist. bedeutet nur eine Verfeinerung und genauere Kenntnis von Einzelheiten.

Den ersten Versuch, das von Virchow angenommene Fibrogen auf chemischem Wege darzustellen, machte Denis (1856). Er fing das Blut in gesättigter Natriumsulfatlösung auf, wodurch das Blut ungerinnbar wird, ließ die Blutkörperchen sedimentieren und fällte aus dem klaren Filtrat durch Sättigen mit Kochsalzlösung einen Eiweißkörper, dessen Lösung in Wasser nach kurzer Zeit von selbst Gerinnungserscheinungen zeigte, das Fibrinogen.

Ähnlich wie Buchanan ging Alexander Schmidt bei seinen Untersuchungen über die Gerinnung von den Transsudationsflüssigkeiten aus, von denen eine gewisse Anzahl teils schon im Körper, teils außerhalb von selbst Gerinnungsvorgänge zeigt, während andere, besonders die Hydrocelenflüssigkeit, nicht gerinnen, solange nicht Blut oder Blutserum zugesetzt wird. Die beiden hypothetischen Substanzen, die zur Gerinnung notwendig zu sein schienen, bezeichnete Alexander Schmidt als Fibringeneratoren, und zwar nach Virchows Vorschlag den im Transsudat enthaltenen Bestandteil als fibrinogene, den im Serum angenommenen als fibrinoplastische Substanz. Es gelang anscheinend. beide Körper isoliert darzustellen; in der Mischung beider erfolgte Ausscheidung von Fibrin. Gewisse Tatsachen, 1. die, daß die an Zellen armen Flüssigkeiten geringe Tendenz zur Gerinnung zeigen, 2. die, daß defibriniertes Blut schnellere Ausscheidung hervorruft, als klares Serum. weisen auf die Bedeutung der Zellen des Blutes hin.

Die Kritik, die diese Anschauung besonders durch Brücke erfuhren, veranlaßten Schmidt zu einer Revision und Erweiterung seiner Theorie. Brücke wies auf die Möglichkeit hin, daß die Gerinnungsvorgänge nicht durch die fibrinoplastische Substanz Schmidts, das Paraglobulin, sondern durch einen diesem Paraglobulin nur anhaftenden Körper, vielleicht fermentativer Natur, hervorgerufen würden und zwar aus dem Grunde, weil der Niederschlag des Paraglobulins keine erheblich stärker koagulierende Wirkung erkennen ließ als das Serum, in dem das Paraglobulin doch nur in starker Verdünnung enthalten ist.

Durch Koagulation des Serums mit Alkohol gelang es nun Schmidt, einen Stoff darzustellen, der fast eiweißfrei war, in kleinen Mengen reichliche Fibrinausscheidungen hervorrief, dabei aber nicht aufgebraucht wurde, das Optimum seiner Wirkung bei Körpertemperatur entfaltete, dagegen bei 100° C unwirksam wurde, Eigenschaften, die die Fermentnatur der Substanz wahrscheinlich machten. Weitere Untersuchungen ergaben, daß auch den Neutralsalzen eine große Bedeutung zukomme und zwar derart, daß auf der einen Seite ein Überschuß von Neutralsalzen, wie schon Denis gezeigt hatte, die Gerinnungsfähigkeit aufhebt, andererseits dagegen eine gewisse Menge unbedingt erforderlich ist. Unter dem Einfluß dieser neuen Erkenntnisse modifizierte sich Alexander Schmidts Theorie, so daß 1876, als sein großes Werk über die Blutgerinnung erschien, die Definition der Gerinnung etwa folgende war:

Die Fibrinausscheidung ist ein chemischer Prozeß, bei dem unter dem Einflusse eines Fermentes, bei Gegenwart gewisser Mengen von Neutralsalzen durch Zusammenwirken von Fibrinogen und fibrinoplastischer Substanz die Bildung eines unlöslichen aus zwei löslichen Eiweißkörpern erfolgt. Quelle des Fermentes sind die Leukocyten, denn gerade sie verschwinden bei der Gerinnung zum großen Teil; im Pferdeplasma geht die Gerinnung immer gerade von der Schicht der Leukocyten aus; Chylus und Lymphe können spontan gerinnen; enthalten aber nur weiße, keine roten Blutkörperchen. Im Plasma des zirkulierenden Blutes ist fertiges Ferment höchstens in Spuren vorhanden, wohl aber eine Vorstufe, das Prothrombin, und aus dieser Vorstufe entsteht das fertige Ferment unter der Einwirkung von Stoffen, den sogenannten zymoplastischen Substanzen, die von den Leukocyten geliefert werden, wenn sie mit Fremdkörpern oder der verletzten Gefäßwand in Berührung kommen. Die Bedeutung der lebenden, ungeschädigten Gefäßwand, die hier kurz erwähnt werden mag, erkannte schon Hewson und dann illustrierte Brücke diese Tatsache durch den bekannten Versuch, bei dem im toten Schildkrötenherz das Blut tagelang flüssig bleiben kann. — Verletzungen der Gefäßwand werden Anlaß zu Gerinnselbildungen.

Spätere Kritik wies auch in dieser fein konstruierten Theorie unhaltbare Sätze nach.

Hammarsten, nach dem Prinzip vorgehend, daß er die einzelnen für die Gerinnung wichtigen Körper möglichst rein darzustellen versuchte, gelangte zu der Überzeugung, daß die Annahme der fibrinoplastischen Substanz unnötig sei, daß vielmehr die Gerinnung durch die fermentative Umwandlung nur eines Eiweißkörpers, des Fibrinogens, zustande komme, während die fibrinoplastische Substanz keine Bedeutung dafür habe. Fibrinogen und Ferment lassen sich, so sagt er, frei von fibrinoplastischer Substanz darstellen, ihre Mischung läßt ein typisches Gerinnsel entstehen; die anders ausgefallenen Versuche A. Schmidts erklären sich seiner Meinung nach teils durch Schwäche seiner Fermentlösungen, teils durch Verunreinigung der Paraglobulinlösungen mit Fer-

ment; das Paraglobulin findet sich auch in den Transsudaten, die mit Ferment angeblich nicht gerinnen, es ist ein im Plasma, Serum und in Transsudaten allgemein verbreiteter Eiweißkörper, der Schmidt infolge nicht genügender Methoden entging. Auch im genuinen, nicht durch Salzzusatz flüssig gehaltenen Plasma gelang der Nachweis des bei 56° gerinnenden Fibrinogens (Frédéricq).

Seit diesen Untersuchungen haben unsere Kenntnisse über diesen Punkt der Gerinnungslehre keine Änderung erfahren, es gilt als gesicherte Tatsache, daß der eine Generator des Fibrins das im Blute gelöst zirkulierende Fibrinogen ist.

So wertvoll diese Erkenntnis für die physiologische Chemie auch ist, so sehr sie unsere Vorstellungen über die Vorgänge im Blute, nachdem es die Ader verlassen hat, klären mag, so dürfen wir doch auch nicht aus den Augen verlieren, daß bei der Gerinnung des Blutes weit verwickeltere Zusammenhänge bestehen, kompliziertere Vorgänge ausgelöst werden, als bei der Gerinnung der einfachen Fibrinogenlösung im Reagensglase, da hier die für uns noch vielfach versiegelten Vorgänge am lebenden, in seiner Integrität gestörten Protoplasma eine dominierende Stellung einnehmen. Als ein Beispiel für die Verschiedenheit der Vorgänge in Fibrinogenlösungen und im Blutplasma führe ich die Untersuchungen von Schittenhelm und Bodong über die Hirudinwirkung an; sie fanden, daß sowohl Blut, das durch Hirudin ungerinnbar gemacht ist, als auch das aus ihm bereitete Plasma auf Zusatz von Gewebsextrakten prompt gerinnen, während in reinen Fibrinogenlösungen der gleiche Zusatz keine Gerinnung auslöst.

Das Fibrinogen.

Das Fibrinogen kommt gelöst im Blutplasma, im Chylus, in der Lymphe und einigen Transsudaten vor. Es stellt in feuchtem Zustande weiße, zu einer zähen, elastischen Masse oder Klümpchen leicht sich zusammenballende, in verdünnter Kochsalzlösung lösliche Flöckchen dar. Es ist ein Eiweißkörper, der zu der Gruppe der Globuline gehört und hat von allen Eiweißkörpern des Blutplasmas die niedrigste Koagulationstemperatur, im Blutplasma bei 56°, in 8 bis 10 proz. Kochsalzlösung schon bei 52 bis 55° (Hammarsten, Frédéricq). Aus seinen Lösungen und aus Salzplasma wird es schon bei Halbsättigung, das heißt bei Zusatz des gleichen Volumens konzentrierter Kochsalzlösung zum größten Teile ausgefällt, eine Eigenschaft, die Hammarsten zur Reindarstellung benutzte. Eine reine Fibrinogenlösung kann bei Zimmertemperatur bis zu beginnender Fäulnis aufbewahrt werden, ohne die Spur einer Faserstoffgerinnung zu zeigen (Hammarsten), wird dagegen in die Lösung etwa Blutserum gebracht oder auch ein gut ausgewaschenes Fibrinflöckchen, so tritt bald die Ausscheidung von Faserstoff mit allen seinen charakteristischen Eigenschaften auf.

Zur Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin ist also, das geht aus diesem Versuch hervor, die Gegenwart eines anderen, in den Blutgerinnseln und im Blutserum enthaltenen Stoffes erforderlich, eben

jenes Körpers, dessen Bedeutung für die Gerinnung schon Buchanan nachwies, den A. Schmidt als Fibrinferment oder Thrombin bezeichnete.

Die auch für den Kliniker bedeutungsvolle Frage, aus welchen Quellen das Fibrinogen dem Blute zugeführt wird, harrt noch der Erledigung. Bis in die neuere Zeit fanden sich Vertreter der Anschauung, daß die roten Blutkörperchen die Lieferanten des Fibrinogens seien, eine Vorstellung, die nach jüngeren Untersuchungen dahin geklärt zu sein scheint, daß zwar aus den roten Blutkörperchen ein Faserstoff erhalten werden kann — Stromafibrin nannte ihn Landois —, der mit dem Plasmafibrin Eigenschaften gemeinsam hat, anscheinend jedoch nicht mit ihm identisch ist; auch die Idee, daß Leukocyten oder Blutplättchen, die in der neuesten Zeit besonders von Bürker als Quellen des Fibrinogens angesprochen werden in dem Sinne, daß das Fibrinogen erst nach dem Verlassen der Ader entsteht, wird von den Chemikern unter den Physiologen nicht geteilt. Richtig ist sie nur insofern, als durch zahlreiche histologische Untersuchungen festgestellt ist, daß bei der normalen Blutgerinnung ein Teil der zelligen Elemente, besonders der Blutplättchen, zerfällt und in Form hyaliner oder körniger Massen in die Masse des Fibrins mit übergeht und sie vermehrt. Da jedoch bisher der Beweis dafür aussteht und es sogar höchst unwahrscheinlich ist, das diese körnigen Massen wirklich Fibrin darstellen, so muß man sie vorerst als heterogene Einschlüsse, als Verunreinigungen ansehen (Morawitz).

Die entgegengesetzte Anschauung, daß das Fibrinogen sich schon im zirkulierenden Blute fertig findet, hat heute mehr und bessere Gründe für sich: auch sehr zellarme Transsudate sind fibrinogenhaltig; das Fluoridplasma, in dem die Blutkörperchen und Plättchen unverändert bleiben, enthält normale Mengen Fibrinogen; das spricht gegen die Entstehung des Fibrinogens aus den Blutzellen.

Wir müssen demgemäß die Frage nach dem Ursprung des Fibrinogens weiter präzisieren, indem wir nach dem Orte der Entstehung suchen. Die meisten Beobachtungen sprechen dafür, daß das Fibrinogen als solches, d. h. als fertiges Fibrinogen, von den Zellen geliefert wird. Wir kennen Zustände, in denen das Fibrinogen aus dem Blute verschwindet, in denen also das Blut ungerinnbar wird. Das ist z. B. der Fall bei der Phosphorvergiftung des Hundes, besonders dann, wenn sie sich subakut über 8 bis 14 Tage hinzieht (Corin und Ansiaux); gleichzeitig mit dieser Verminderung des Fibrinogens gewinnt das Blut die Eigenschaft, fertig gebildetes Fibrin wieder aufzulösen, derart, daß schon in wenigen Stunden ein umfangreiches Gerinnsel vollständig verschwinden kann (Jacoby). Auch andere schwere Leberschädigungen, wie die durch Chloroform oder toxische Sera, ferner die Exstirpation der Leber, die Injektion von Atropin oder Curare in die Vena portarum, haben in kurzer Zeit Ungerinnbarkeit des Blutes zur Folge, als deren Ursache sich Fehlen des Fibrinogens erweist. Aus der entbluteten Leber kann ein Eiweißkörper extrahiert werden, der sich im wesentlichen wie Fibrinogen verhält (Doyon und seine Mitarbeiter).

Alles dies weist nachdrücklich auf die Bedeutung der Leber für das Vorhandensein oder Verschwinden des Fibrinogens im Blute hin; auch als Bildungsstätte des Fibrinogens kommt nach Doyons Untersuchungen die Leber in Betracht, eine Anschauung, die dadurch eine Stütze erhält, daß Nolf das Blut der Vena hepatica reicher an Fibrinogen fand als das der Pfortader. Bei Durchblutungsversuchung will Nolf in der Leber Fibrinogenbildung gefunden haben.

Klinische Beobachtungen am Menschen lassen sich ebenfalls in diesem Sinne verwerten und werden im klinischen Teile gewürdigt werden.

Außer der Leber spielen die weißen Blutkörperchen oder, allgemeiner gesagt, das lymphatische Gewebe eine wichtige Rolle für die Fibrinogenbildung. Die Arbeiten Müllers scheinen speziell dem Knochenmarke und dem lymphoiden Apparate hohe Bedeutung zuzuweisen, wie daraus hervorgeht, daß die Injektion abgetöteter Bakterienkulturen beim Kaninchen meist eine Vermehrung des Fibrinogengehaltes im Plasma hervorrief. Auch im Knochenmarkextrakt war bei den mit Bakterien vorbehandelten Tieren meist eine beträchtliche Steigerung des Gesamteiweiß- und des Fibrinogengehaltes zu beobachten. Der Fibrinogengehalt des Knochenmarkes war ein so beträchtlicher, daß er sich nicht durch den Blut- und Lymphgehalt dieser Organe erklären ließ; es muß daher das Koochenmark als eine der Ursprungsstätten des Fibrinogens angesehen werden. Die fibrinogenbildende Tätigkeit des Knochenmarkes wird also durch die Einwirkung bakterieller Produkte beträchtlich gesteigert, ein experimentelles Ergebnis, dem, wie wir sehen werden, klinische Analoga zur Seite gestellt werden können.

Das Fibrinferment.

Während, wie wir sahen, die Fragen nach Natur und Ursprung des Fibrinogens eine gewisse Erhellung gefunden haben, sind die Akten über das Fibrinferment noch nicht geschlossen; ja manche der neuesten Autoren leugnen sogar die fermentative Natur des Gerinnungsvorganges ganz und gar.

Die chemische Konstitution des „Fibrinfermentes“, das sich im Serum nach der Gerinnnng findet, ist wie die der übrigen Fermente, allen Bemühungen zum Trotze heute noch nicht bekannt. Tatsache ist, daß es gelingt, Lösungen herzustellen, die nur minimale Spuren von Eiweiß enthalten und in Fibrinogenlösungen kräftige, gerinnungsauslösende Wirkungen ausüben. Mit den Enzymen teilt das Fibrinferment einige fundamentale Eigenschaften; so ist es in Wasser leicht löslich, nicht diffusibel und durch Ammoniumsulfat leicht aussalzbar. Wie diese verliert es in wässeriger Lösung beim Erwärmen seine fermentative Kraft und zwar bei relativ niedriger Temperatur, bereits bei 56° C im Plasma, nach Pekelharing bei 65° C oder etwas höher, während andere tierische Fermente bis 75° C, pflanzliche sogar bis 80° C ihre Wirkungen bewahren (Neumeister). Auch darin besteht eine Verwandtschaft, daß bereits äußerst kleine Mengen wirksam sind und daß das Optimum der Wirkung bei etwa 40° C liegt.

Ein auffallender Unterschied des Fibrinfermentes, wie der Gerinnungsenzyme überhaupt, gegen die übrigen liegt in der Geschwindigkeit ihrer Wirkung, die bisweilen wie mit einem Schlage, jedenfalls aber viel schneller als bei den sonst bekannten Fermenten einsetzt.

Die erste Methode, die die Isolierung des Fermentes gestattet, gab A. Schmidt an. Er fand, daß unter der länger dauernden Einwirkung absoluten Alkohols die Eiweißkörper des Blutes allmählich wasserunlöslich werden, während das Ferment wasserlöslich bleibt. Eine Modifikation Hammarstens legt auf die Entfernung der Kalksalze besonderen Wert und fällt daher vor der Alkoholkoagulation die Kalksalze aus dem Serum durch Fällung mit oxalsauren Salzen aus. Es gelingt nach diesen Angaben eine kräftig wirkende Lösung herzustellen, die nur noch 0,3 bis 0,4 Prom. feste Stoffe und etwa 0,0007 Prom. CaO enthält.

Die Frage nach der Präexistenz des Fermentes im zirkulierenden Blute wird verschieden beantwortet. Jakowicky und Birk fanden mit der Methode des Auffangens von Blut in Alkohol stets, wenn auch wechselnde Mengen von Ferment; Köhler und Haykraft dagegen fanden keins. Ob das Ferment, wenn es wirklich in größeren Mengen in das Blut eingeführt wird oder darin sich bildet, Wirkungen im Sinne einer Gerinnung auslösen kann, ist zweifelhaft, wenn es auch vielfach behauptet wird, denn alle Versuche, bei denen als Träger des Fermentes frisches Blutserum in die Blutbahn eingespritzt wird, sind mindestens nicht eindeutig für die Wirksamkeit des Fermentes verwertbar, da außer dem Gerinnungsferment, dessen Menge uns nicht bekannt ist, auch noch eine große Zahl von Eiweißkörpern, Antitoxinen usw. eingeführt werden. — Auch Versuche von Edelberg mit „reinen" Fermentlösungen nach A. Schmidt, die ebenfalls Gerinnungen ergaben, sind nicht genügend, da eben die „Reinheit" der Fermentlösung nicht bewiesen ist. Niemand hat bisher eine reine Fermentlösung in der Hand gehalten.

Über den Entstehungsort des Fermentes geben zahlreiche Arbeiten der Schüler A. Schmidts wertvolle Fingerzeige. Die Abnahme der Zahl der weißen Blutkörperchen, die eine regelmäßige Begleiterscheinung der Gerinnung ist, weist, nachdem die Entstehung des Fibrinogens aus den Blutzellen unwahrscheinlich geworden ist, um so bedeutungsvoller auf die Fermententstehung hin. Aber — und das bestätigen wieder beachtenswerte Arbeiten älterer und der neuesten Zeit — nicht allein die weißen Blutkörperchen, sondern jedes Protoplasma kann in das Blut gerinnungsfördernde Stoffe abgeben.

Rauschenbach fand, daß die Zellen der verschiedensten von ihm untersuchten Gewebe in hohem Maße beschleunigend auf die Gerinnung von Salzplasma, Kälteplasma und gewissen Exsudaten einwirken. Eine Beobachtung, die er in der Weise deutet, daß er in den Geweben eine Vorstufe des Fermentes, nicht das fertige Ferment selbst annimmt, und zwar aus dem doppelten Grunde, weil einmal in fibrinogenhaltigen Flüssigkeiten diese Gewebssäfte allein keine Gerinnung hervorrufen,

andererseits auch in den Geweben und Leukocyten nach der Methode A. Schmidt Ferment nicht nachgewiesen werden kann. Die modernen von Morawitz u. a. entwickelten Anschauungen stehen denen Rauschenbachs recht nahe. Es gelang Morawitz, die Existenz wenigstens zweier Vorstufen des Fibrinfermentes nachzuweisen. Die eine Stufe findet sich im Oxalatplasma und wird durch Kalksalze aktiviert, Morawitz bezeichnet sie vorläufig als α-Prothrombin, die andere ist in reichlicher Menge im Serum nachweisbar und kann nicht durch Kalksalze, wohl aber durch Alkalien und Säuren in den wirksamen Zustand übergeführt werden, β-Prothrombin nach Morawitz; vielleicht ist dieser Körper auch nur als ein Umwandlungsprodukt des bei der Gerinnung gebildeten Fermentes, eine nicht mehr wirksame Modifikation zu betrachten, Metathrombin (Morawitz).

Zu dieser Darstellung muß allerdings erwähnt werden, daß Pekelharing die Existenz all dieser Vorstufen in Abrede stellt.

Noch weniger klar ist zurzeit die Natur der von den Geweben gelieferten, die Gerinnung befördernden Substanzen, deren Wirksamkeit schon längere Zeit bekannt ist. Eines nur scheint sicher: Ferment enthalten die Gewebssäfte nicht, denn es gelingt mit ihnen nicht, Fibrinogenlösungen, Fluorid- oder Oxalatplasma zur Gerinnung zu bringen, dagegen scheinen sie einen Körper zu enthalten, der im Serum bei Gegenwart von Kalksalzen Ferment bildet; so erklärt sich wenigstens am leichtesten die Beobachtung, daß Zusatz von Gewebssaft zu Serum dessen fermentative Wirkung erheblich steigert, ähnlich dem Alkali- oder Säurezusatz, aber nach einem anderen Mechanismus, denn zur Wirkung der Gewebssäfte ist Kalk erforderlich, während er bei der Alkaliaktivierung fehlen kann. Die in den Gewebssäften angenommene Muttersubstanz des Fermentes bezeichnet Morawitz als Thrombokinase (Fuld als Cytozym), die im Serum enthaltene als Thrombogen (Plasmozym nach Fuld).

Die Thrombokinase entstammt bei den Säugetieren den Blutzellen, besonders den Leukocyten und vor allem wahrscheinlich den Blutplättchen und zeigt gewisse Eigentümlichkeiten der Fermente, indem sie gegen chemische Einflüsse und höhere Wärmegrade sehr empfindlich ist, jedoch treffen diese Tatsachen nur für die Wirbeltiere zu, nicht für die Wirbellosen, wie die Untersuchungen von Loeb erwiesen haben.

Das Thrombogen findet sich, darin stimmen Morawitz und Nolf überein, bereits im zirkulierenden Plasma, — es entspricht dem Prothrombin A. Schmidts.

Die Kalksalze.

Es bleibt noch übrig, der wichtigen und viel studierten Rolle der Kalksalze bei der Blutgerinnung zu gedenken. Tatsache ist, daß die Fällung der Kalksalze im Blute durch oxalsaure Salze, Fluornatrium, Seifenlösungen u. a. m. die Gerinnungsfähigkeit aufhebt, wenigstens im Reagensglase. Es hat langer Untersuchungen bedurft, um das Wesen der Calciumwirkung verständlich zu machen, erkennen zu lassen, in

welchem Stadium der Blutgerinnung die Kalksalze ihre Wirkung entfalten.

Fibrinogen und fertiges Ferment bilden auch in kalkfreier Lösung Fibrin (Hammarsten); das Fibrin kann also nicht, wie man früher mit Arthus und Paget annahm, ein Kalksalz des Fibrinogens sein, der Kalk ist vielmehr für diese Phase des Gerinnungsvorganges absolut entbehrlich. Dagegen weisen alle Versuche mit Bestimmtheit darauf hin, daß zur Überführung der Vorstufen des Fermentes in das fertige Ferment Calciumionen unbedingt notwendig sind; ist jedoch einmal fertiges Ferment vorhanden, so können calciumfällende Salze die Gerinnung nicht mehr verhindern, die Rolle der Kalksalze ist in der ersten Phase des Gerinnungsvorganges — der Entstehung des Fermentes — erschöpft, — die zweite Phase — die Bildung des Fibrins — verläuft ohne sie.

Die Entstehung des Fermentes stellt man sich, wenn wir noch einmal alles zusammenfassen, so vor, daß das Blut beim Verlassen des Gefäßes mit benetzbaren Fremdkörpern in Berührung kommt und daß infolge davon aus den Blutzellen Thrombokinase in das Plasma abgegeben wird; dort findet sie bereits Thrombogen und Kalksalze — und aus dem Zusammenwirken dieser drei Faktoren entsteht das wirksame Thrombin.

Dieses Thrombin bewirkt auf fermentativem Wege nach einem nicht näher bekannten Chemismus die Umwandlung eines Teiles des Fibrinogens in Fibrin.

Zwischen der Menge des gebildeten Fermentes und der Gerinnungszeit bestehen nach Stromberg gesetzmäßige Beziehungen derart, daß der kürzesten Gerinnungszeit die höchsten Fermentwerte entsprechen und umgekehrt; doch kommen Ausnahmen vor. Bei genügend großer Fibrinogenmenge kann unter Umständen das Ferment vollständig aufgebraucht werden, eine Beobachtung, die einen starken Grund gegen die Annahme der Fermentnatur des Thrombins abgibt; ferner vermissen wir das bei allen anderen Fermenten bekannte Gebundensein der optimalen Wirkung an bestimmte Temperaturen, vielmehr bleibt der Effekt zwischen 17° C und 41° C ziemlich der gleiche. — Doch gilt dieser Satz nur für das Experiment mit Fibrinogenlösungen, während im Blute, wohl bedingt durch die Beteiligung zelliger Elemente, schon geringe Temperaturschwankungen große Differenzen verursachen. Stromberg schließt sich auf Grund seiner Beobachtungen den Autoren an, die die Blutgerinnung nicht mehr als fermentativen Prozeß betrachten, eine Auffassung, die in Nolf den eifrigsten und überzeugendsten Vertreter gefunden hat. Nolfs Ideen haben in mehreren Fällen schon praktische Verwendung gefunden und müssen daher auch in dieser, vorwiegend praktischen Gesichtspunkten folgenden Darlegung angeführt werden.

Nach dieser Lehre bildet sich das Fibrin aus drei im Blute fertig vorhandenen Kolloiden, dem Fibrinogen, dem Thrombogen und Throm-

bozym; die Gerinnung im zirkulierenden Blute wird durch einen von der Leber gelieferten Antikörper, das Antithrombosin, verhindert. Die gerinnungsauslösenden, thromboplastischen Substanzen, wie z. B. die Extrakte jedweden Protoplasmas, wirken dadurch, daß sie die drei Gerinnungsfaktoren gegenseitig unlöslich machen. Ursprungsstätte des Thrombozyms sind Leukocyten, Lymphocyten und Gefäßendothelien. Fibrinogen und Thrombogen werden in der Leber gebildet. Im lebenden Gefäß gerinnt das Blut deshalb nicht, weil das Antithrombosin die Zellen wie mit einer schützenden Hülle überzieht.

Das Fibrin.

Fibrin oder Faserstoff nennen wir den Eiweißkörper, der bei der spontanen Gerinnung von Blut, Lymphe, Transsudaten, wie auch bei der Gerinnung einer Fibrinogenlösung nach Zusatz von Serum oder Fibrinferment sich ausscheidet (Hammarsten, Lehrb., S. 127.) Dem äußeren Ansehen und Verhalten nach kann man zwei Formen unterscheiden, deren eine als faserige, elastische Masse durch Schlagen des der Ader entströmenden Blutes gewonnen wird, während das Fibrin des sich selbst überlassenen geronnenen Blutes, wie es aus dem Blutkuchen isoliert wird, leicht zu kleinen, weniger elastischen und nicht besonders faserigen Klümpchen zerrührt werden kann. Das typische, faserige, elastische Fibrin sieht nach dem Auswaschen der Blutkörperchen weiß aus. Bemerkenswert ist die Eigentümlichkeit, Fibrinferment beim Ausfallen mitzunehmen und festzuhalten, ferner die Fähigkeit, H_2O_2 zu zerlegen. Läßt man das Fibrin mit dem Blute, aus dem es entstanden ist, längere Zeit in Berührung, so wird es zum Teil wieder aufgelöst (Dastre), ein Vorgang, der bei der quantitativen Fibrinbestimmung nicht außer acht gelassen werden darf. Eine hochgradig gesteigerte Fähigkeit der Fibrinolyse gewinnt das Blut unter pathologischen Verhältnissen, so z. B. bei der Phosphorvergiftung des Hundes. Erwähnenswert ist ferner noch der Umstand, daß bei der Gerinnung nur ein Teil des Fibrinogens in Fibrin umgewandelt wird, der andere dagegen in Lösung bleibt (Hammarsten, Reye, Denis und Frédéricq). In reinen Fibrinogenlösungen werden 77 Proz. durch das Ferment in unlösliches Fibrin übergeführt.

Neben dem Fibrin entsteht bei der Fermentgerinnung des Blutes nach Hammarsten noch ein im Plasma nicht präexistierendes Globulin, dessen Koagulationstemperatur bei 56° C liegt, Fibringlobulin genannt, das für unsere Zwecke unberücksichtigt bleiben kann, zumal seine Bedeutung für den Gerinnungsvorgang strittig ist (Hoiskamp); auch klinisch ist es bisher nicht beachtet worden.

Der Menge nach beträgt unter gewöhnlichen Verhältnissen das Gewicht des Fibrins nur 0,1 Proz. bis 0,4 Proz. des Gesamtgewichtes des Blutes, eine geringe Menge, wenn man sich ins Gedächtnis ruft, daß dadurch die 250- bis 1000fache Menge Blut in eine feste Gallerte verwandelt wird.

Die Überführung des Fibrinogens in Fibrin ist von einer ganzen Reihe verschiedenartiger Faktoren beeinflußbar, von denen als für klinische Untersuchungen beachtlich die Bedeutung des Kohlensäuregehaltes im Blute hervorgehoben werden mag. Das einem Tiere unmittelbar nach dem Tode entnommene venöse und noch mehr das Erstickungsblut gerinnt viel langsamer, als das arterielle; wohl aus demselben Grunde findet man das Leichenblut noch viele Stunden nach dem Tode flüssig, während es gerinnt, wenn man es aus den angeschnittenen Adern laufen läßt (Hammarsten). Es ergibt sich daraus für Untersuchungen über die Blutgerinnungszeit, daß in dieser Hinsicht möglichste Gleichmäßigkeit der Versuchsanordnungen gewahrt werden muß, soweit die Art der Blutentnahme in Frage kommt.

Das Fibrin hat für unsere Untersuchungen nur als das Endprodukt der Vorgänge, die wir studieren wollen, Interesse — insofern, als der verschiedene Ausfall oder verschiedene Menge Schlüsse auf Störungen im Ablauf der Vorgänge zuläßt. Die ältere Klinik hat, wie wir noch sehen werden, Untersuchungen über die Fibrinmenge mit großer Liebe gepflegt und mancherlei Tatsachen gefördert, die aber heute ihre frühere diagnostische Bedeutung eingebüßt und der Therapie keinen Gewinn gebracht haben.

Die Skizze, die ich im vorhergehenden von der Physiologie der Blutgerinnung zu zeichnen versucht habe, würde empfindlich primitiv bleiben, wenn nicht noch wenigstens die wichtigsten Mittel zur Beeinflussung der Gerinnungsfähigkeit, deren wir eine große Zahl kennen, erwähnt würden; denn einmal verdanken wir einen großen Teil unserer Kenntnisse über die Chemie der Blutgerinnung gerade der Verwendung dieser Stoffe, die wir hier und da schon erwähnen mußten, und ferner, was für unseren Spezialzweck besonders in Betracht kommt, hat eine Anzahl teils gerinnungshemmender, teils gerinnungsfördernder Substanzen bereits das Laboratorium des Physiologen verlassen und ist in den Arzneischrank der Apotheken gewandert.

Gerinnungshemmende Mittel.

Für uns, die wir bei unserer Studie vorwiegend klinische Zwecke verfolgen, haben eine nicht kleine Zahl von Mitteln, die für den Physiologen von großer Bedeutung sind, geringeres Interesse, und zwar sind das vor allen Dingen diejenigen Substanzen, die imstande sind, das Blut außerhalb des Körpers flüssig zu erhalten, wie z. B. das Kochsalz, das schwefelsaure Natron in gesättigter Lösung (zu gleichen Teilen), die schwefelsaure Magnesia (1 : 4), das Kaliumnitrat, die oxalsauren Salze, die Fluoride (in der Menge von 1,5 bis 2,0 pro l), die Citrate (4,0 bis 5,0 pro l), ferner freie Alkalien (Soda 0,5 Proz. nach Jacob), freie Säuren. Rohrzucker in 0,5 Proz.-Lösung dem gleichen Volumen Blut zugesetzt, verzögert die Blutgerinnung um etwa 1 Stunde, ebenso Eier-Eiweiß und Glycerin. Ferner gehören hierher die Seifen des

stearinsauren und ölsauren Natriums in der Menge von 5 bis 10 g auf 1 l Blut.

Die Wirkungsweise dieser verschiedenen Stoffe ist eine verschiedene; sie greifen nicht alle in der gleichen Phase des Gerinnungsvorganges in den normalen Ablauf ein. Nach den Untersuchungen von A. Schmidt, Bordet und Gengou hemmen die Neutralsalze die Entstehung des Fermentes aus den Vorstufen, ebenso die Fluoride, wie Arthus nachwies; ein mit diesen Substanzen gemischtes Blut enthält überhaupt kein Ferment, wenn die Mischung sofort erfolgte; begann bereits eine Bildung von Ferment, weil das Blut eine Weile gestanden hatte, nachdem es die Ader verließ, so wird die weitere Entstehung sofort aufgehoben, während das schon fertige Ferment wirksam bleibt. Die oxalsauren und citronensauren Salze wie die Seifen hindern die Blutgerinnung dadurch, daß sie den zur Entstehung des Fermentes aus den Vorstufen notwendigen Kalk fällen, was daraus hervorgeht, daß durch nachträglichen Zusatz von Kalksalzen das Blut wieder gerinnungsfähig wird, ein Vorgang, den man zu klinischen Untersuchungen nutzbar zu machen versucht hat.

Hinter dem anscheinend einfachen Vorgange verstecken sich jedoch zweifellos komplizierte chemische Prozesse, wie das z. B. eine Angabe von E. Freund illustriert, der folgende Beobachtung machte: Entzieht man dem durch Kalkfällung flüssig gehaltenen Blute zuerst durch Hinzufügen von Ammoniak und Magnesiamixtur die Phosphorsäure, so kann man keine Gerinnung mehr hervorrufen, auch wenn man nun Kalksalze zuführt, die in dem nicht vorbehandelten Blut Gerinnung auslösen. Jedenfalls aber ist trotz aller Unsicherheiten im einzelnen die Haupttatsache festzuhalten, daß diese Substanzen die Ungerinnbarkeit des Blutes dadurch bewirken, daß sie die Bildung des Thrombins verhindern.

Von erheblich größerem Interesse sind für uns eine Reihe von Körpern, welche die sonderbare Eigenschaft haben, nach ihrer Einführung in den lebenden Organismus das Blut ungerinnbar zu machen. Wir machen mit Arthus eine Einteilung in zwei Gruppen und unterscheiden:

1. Körper, die an sich nicht gerinnungshemmend sind, sondern erst nach ihrer Einverleibung Anlaß zur Bildung gerinnungshemmender Stoffe geben;
2. Körper, die an sich schon, ohne daß eine Mitwirkung des Organismus nötig wäre, gerinnungshemmend wirken.

Der Hauptrepräsentant der ersten Gruppe ist das vielstudierte Pepton. Der Grundversuch ist folgender: Man injiziert einem im Hungerzustande befindlichen Hunde oder einer Katze auf je 1 kg Körpergewicht 0,3 g Pepton rasch intravenös (Schmidt-Mühlheim): kurze Zeit darauf ist das dem Tiere entnommene Blut ungerinnbar, während die gleiche Menge Pepton dem Aderlaßblute zugesetzt gar keine Wirkungen aufweist und erst in 10 bis 15mal höherer Dosis ge-

rinnungshemmend wirkt. Kaninchen und Meerschweinchen zeigen dieses eigenartige Verhalten des Blutes nicht, über die Verhältnisse beim Menschen finde ich Empfehlungen subcutaner Peptoneinverleibung bei Hämophilie von Perugia, Nolf und Herry ohne nähere Angaben über das Verhalten des Blutes.

Der Grund dieser sonderbaren Erscheinung, die übrigens nach etwa 2 Stunden vorübergeht, ist nicht sicher bekannt, wir wissen nur, daß das Peptonplasma alle zur Gerinnung notwendigen Faktoren, Fibrinogen, Thrombokinase, Thrombogen und Kalksalze enthält, außerdem aber ist die Anwesenheit eines gerinnungshemmenden Körpers nachgewiesen (Morawitz), der jedenfalls bedeutungsvoll ist. Dieser Zustand der Gerinnungshemmung ist ein recht labiler, denn schon die Verdünnung des Plasmas mit dem gleichen Volumen Wasser oder Einleiten von Kohlensäure genügt, um ein festes Gerinnsel entstehen zu lassen (Wooldridge).

Als Bildungsort des gerinnungshemmenden Körpers ist mit Wahrscheinlichkeit die Leber anzunehmen, denn einmal hebt die Ausschaltung der Leber die Einwirkung des Peptons auf, und ferner wird bei künstlicher Durchblutung der Leber ein stark hemmender Körper abgeschieden, der bei Durchblutung anderer Organe nicht entsteht (Nolf).

Erwähnung verdient noch die Tatsache, daß nach Abklingen der Wirkung der Peptoninjektion das Tier für etwa 24 Stunden durch weitere Injektionen nicht beeinflußbar ist; es ist eine Art Immunität eingetreten, die Pick und Spiro nach dem von ihnen als wirksamen Bestandteil des Peptons angenommenen Peptozym als Peptozymimmunität bezeichnen, eine Immunität, die auch durch geringe wiederholte Dosen von Pepton erreichbar sein soll, ohne daß ein Stadium von Ungerinnbarkeit des Blutes vorhergegangen wäre.

Neuerdings haben Biedl und Kraus auf die weitgehende Analogie zwischen dem anaphylaktischen Shok und der Wirkung der Peptoninjektionen hingewiesen; sie kamen zu der Ansicht, daß die anaphylaktische Intoxikation durch ein Gift hervorgerufen werde, das physiologisch als identisch mit dem Witte-Pepton zu betrachten sei. Das stimmt nun nach den Angaben von Mannvaring insofern nicht ganz, als nach dem Shok sowohl Serumtiere als Peptontiere für eine Reinjektion unempfindlich sind, dagegen reagieren aber die Serumtiere stark auf Pepton, woraus hervorgeht, daß der Mechanismus nicht genau der gleiche sein kann.

Wir sehen hier eine Andeutung engerer Beziehungen zwischen den Vorgängen der Blutgerinnung und den sonst im Serum sich abspielenden Prozessen, deren Studium die moderne Serologie betreibt.

Ähnlich wie das Pepton bzw. Peptozym wirkt eine Reihe von Körpern, die Delezenne unter dem Namen der Körper der Peptongruppe zusammenfaßte. Hierher gehört das Blutserum des Aales, das in Mengen von 0,02 bis 0,03 ccm pro kg Hund intravenös die Gerinnung aufhebt, im Gegensatz zum Pepton aber auch schwer giftig wirkt, so daß, wie Mosso angibt, schon 0,02 ccm pro kg Hund tödlich wirken

können. Ferner machen das Blut ungerinnbar in nicht näher bekannter Weise Injektionen von Krebsmuskelextrakt, Milch, Chlorophyll, Erdbeerextrakt, ferner eine ganze Anzahl löslicher Fermente, wie Diastase (Salvioli) und Pepsin (Albertoni), Beobachtungen, aus denen der Kliniker die Nutzanwendung zieht, daß der Chemismus der Blutgerinnung ein sehr diffiziler, leicht zu störender Vorgang ist, ohne daß wir vorläufig wenigstens von all diesen Tatsachen weiteren Gebrauch machen könnten.

Zu der zweiten Gruppe der direkt hemmenden Körper gehört als Hauptrepräsentant das Hirudin, der wirksame Bestandteil aus dem Kopfteil des medizinischen Blutegels. Während man die bekannte Neigung der Blutegelbisse zum Weiterbluten früher auf die eigentümliche Form der Wunde bezog, wies 1884 Haykraft zuerst nach, daß die Schuld daran ein in den Köpfen enthaltener gerinnungshemmender Körper trage, der von Franz isoliert dargestellt wurde. Dieser Körper wirkt sowohl intravenös wie in vitro stark gerinnungshemmend, 0,8 mg machen in vitro 5 ccm Blut auf lange Zeit ungerinnbar. Riemann und Wolff fanden bei Untersuchungen über den gerinnungshemmenden Einfluß des Hirudins im Tierkörper, daß die intravenöse Injektion von 0,01 g Hirudin auf je 50 ccm Blut die Blutgerinnung etwa $4^1/_2$ Stunden aufzuhalten vermag. Gesundheitsschädliche Nebenwirkungen konnten nicht festgestellt werden. Die enorme Wirksamkeit des Mittels, das nur intravenös, nicht subcutan gegeben, seine Wirkung entfaltet, erhellt aus der Angabe, daß noch 0,000 59 g auf 50 ccm Blut genügen, um die Blutgerinnung für $^1/_2$ bis $1^3/_4$ Stunden aufzuheben.

Ich habe mehrfach Gelegenheit gehabt, eklamptische Frauen nach intravenöser Injektion von Hirudin zu beobachten; das nach der Injektion entnommene Blut bleibt stundenlang flüssig; irgendwelche bedrohlichen Erscheinungen, die auf die Ungerinnbarkeit des Blutes hätten bezogen werden müssen, haben wir nie gesehen; in einem Falle wurde einige Stunden nach der Injektion die Dekapsulation beider Nieren ausgeführt, ohne daß es nennenswert geblutet hätte.

Körper ähnlicher Wirkungsweise, wie sie in den Blutegelköpfen enthalten sind, produzieren auch manche Zecken- und Anchylostomum-Arten.

Andere gerinnungshemmende Körper, wie z. B. das Nucleohiston von Kossel und Lilienfeld, die bei der Autolyse der Organe entstehenden (Conradi), die im Preßsaft von Uterus und Ovarien gefundenen (Schickele), die gerinnungshemmenden Schlangengifte (Kobragift) können hier nur erwähnt werden, da sie klinisch bisher keine Bedeutung gewonnen haben.

Die für unsere Vorstellungen wichtige Frage, ob im zirkulierenden Blute normalerweise gerinnungshemmende Körper vorhanden und nachweisbar sind, ist zurzeit noch nicht zu beantworten: man kann darüber nur sagen, daß es Beobachtungen gibt, die im Sinne der Existenz solcher Stoffe gedeutet werden können (Morawitz, Fuld, Loeb, Muraschew).

Fibrinolytische Körper, d. h. Stoffe, die das schon gebildete Fibrin wieder aufzulösen vermögen, sind von der Phosphorvergiftung vom Hunde her wohl bekannt und können gelegentlich recht beträchtliche Wirkung hervorrufen. Wir müssen für die menschliche Pathologie mit der Möglichkeit der Fibrinolyse rechnen, wenn wir auch Näheres nicht wissen. Vielleicht gibt es da einen Weg, intravitale Gerinnsel therapeutisch anzugreifen (Thrombose).

Damit haben wir in großen Schritten das Gebiet der gerinnungshemmenden Substanzen durcheilt. Wir sahen, daß es zahlreiche, nach verschiedenem Chemismus arbeitende Stoffe dieser Art gibt, wir erfuhren ferner, daß auch in den Zellen Stoffe hemmender Wirkung nachgewiesen worden sind, und schließlich, daß wir auch Anlaß haben, sie im zirkulierenden Blute zu vermuten.

Gerinnungsfördernde Mittel.

Das Kapitel der gerinnungsfördernden Stoffe, die nach der herkömmlichen Wertung der Gerinnungskomponente für die Blutstillung der Kliniker gerade besonders interessiert, ist von physiologischer Seite so gut wie gar nicht bearbeitet.

Zweifellos gibt es Substanzen, die in vitro eine deutliche, sogar erhebliche Abkürzung der Gerinnungszeit herbeizuführen vermögen. Wir hatten schon Gelegenheit, solche Stoffe in den Gewebssäften kennen zu lernen und sahen, daß Morawitz die wirksamen Bestandteile als Thrombokinase, als den einen Generator des Fibrinfermentes deutet; über ihre Natur und Wirkungsweise wissen wir nicht viel, außer eben der einen Tatsache, daß sie in vitro eine Beschleunigung des Gerinnungseintrittes, intravasculär Gerinnselbildung bewirken. Die Vorstellung, daß diese aus den Zellen extrahierbaren Substanzen auch in vitro vorhanden seien und an das Blut abgegeben werden, erscheint durchaus im Bereiche des uns Bekannten gelegen, noch wahrscheinlicher die Idee, daß sie von den absterbenden oder verletzten Zellen des Blutes und der Wunde aus in das Blut gelangen.

Unter den Stoffen, denen man die Fähigkeit zuspricht, die Gerinnungsfähigkeit des Blutes, solange es noch im Körper kreist, zu erhöhen, stehen an erster Stelle die Gelatine und die Kalksalze; in neuester Zeit sind noch das Adrenalin, die Blutsera und das Pepton dazugekommen; alle diese Substanzen sind aber fast ausschließlich vom Standpunkte und im Interesse des Klinikers geprüft worden, und daher erscheint es mir zweckmäßig, die Besprechung der Ergebnisse, die, wie gleich bemerkt sei, neue physiologische Erkenntnisse nicht gebracht haben, in den klinischen Teil zu verlegen, da sonst Wiederholungen nicht zu vermeiden wären.

Wir sind am Ende unserer physiologischen Vorstudien.

Als Ergebnisse, die für eine klinische Betrachtung der Gerinnungsvorgänge wertvoll erscheinen, heben wir folgendes

heraus: Unbestritten und allseitig anerkannt ist die Existenz und Bedeutung des Fibrinogens, dessen Vorhandensein im zirkulierenden Blute nicht bezweifelt wird. Ein Blut, dem das Fibrinogen mangelt, ist nicht gerinnungsfähig. Dieser Satz ist der sicherste in der heutigen Lehre von der Blutgerinnung. Zur Umwandlung des Fibrinogens ist die Mitwirkung anderer Substanzen erforderlich, und zwar ist ein wirksamer Stoff nach der Gerinnung noch im Blutserum enthalten; auch hierin herrscht Einigkeit.

Die Vorstadien oder Komponenten dieses Körpers, über dessen Natur die Meinungen noch differieren, kommen, da sie nicht bestimmbar sind, für den Kliniker zurzeit noch nicht in Frage; vielleicht, daß das Studium der Blutzellen und der Plättchen uns diesen Fragen näher bringt.

Beeinflußt wird ferner der Gerinnungsvorgang durch Substanzen teils fördernder, teils hemmender Natur, für deren Bewertung uns Methoden noch nicht zur Verfügung stehen.

Unsere heutige Anschauung über das Zusammenwirken dieser Faktoren, über das Wesen der Blutgerinnung, faßt Morawitz folgendermaßen zusammen:

Thrombogen + Thrombokinase (= Prothrombin) (+ *Antithrombin*?)
Ca-Ionen + Prothrombin (= Thrombin)
Fibrinogen + Thrombin (= Fibrin)
Fibrin + Metathrombin

Kursiv: die im Blute präformiert kreisenden Generatoren.
Petitschrift: Zwischenprodukte.

„Im Plasma des zirkulierenden Blutes findet sich Fibrinogen, Kalksalze, wahrscheinlich auch Thrombogen und eine beschränkte Menge von gerinnungshemmenden Körpern, von Antithrombinen. Die geformten Elemente, Blutplättchen und Leukocyten, enthalten Thrombokinase. Durch den auch im zirkulierenden Blute fortwährend stattfindenden Zerfall geformter Elemente gelangt wahrscheinlich Thrombokinase dauernd in geringer Menge ins Blut. Diese Menge ist entweder so klein, daß die vorhandenen Antithrombine hinreichen, das entstehende Ferment unwirksam zu machen, oder aber die Thrombokinase kann sich nicht mit dem Thrombogen und den Kalksalzen zu Thrombin verbinden, weil benetzbare Fremdkörper fehlen. Entsteht irgendwo eine Verletzung der Gefäßwand, wodurch diese auf die Stufe eines benetzbaren Fremdkörpers herabsinkt, so findet an dieser Stelle zunächst eine Agglutination der Plättchen und Leukocyten statt, die noch nicht zur Gerinnung zu führen braucht, wenn die Läsion geringfügig ist. Verläßt das Blut die Gefäße, so kommt es in den meisten Fällen mit benetzbaren Fremdkörpern in Berührung, sei es den Geweben, sei es anderen Flächen. Es entsteht wiederum Agglutination der Plättchen und eines Teiles der Leukocyten. Der Reiz des Fremdkörpers wirkt weiter, es kommt zur massenhaften

Abgabe von Thrombokinase in das Plasma. Bei Berührung mit Wundflächen wird auch von den Geweben reichlich Thrombokinase geliefert, die Gerinnung folgt um so schneller.

Die Thrombokinase aktiviert nun bei Anwesenheit der Kalksalze das im Plasma vorhandene Thrombogen. Es bildet sich Ferment in solcher Menge, daß die vorhandenen Antikörper zur Neutralisation nicht hinreichen. Das Ferment führt das Fibrinogen in Fibrin über, wobei wahrscheinlich zunächst ein lösliches Zwischenprodukt entsteht. Noch während die Fermentproduktion im Gange ist, treten die ersten Anzeichen der Gerinnung auf; dann hört die Fermentproduktion rasch auf, entweder weil der Vorrat an Thrombokinase erschöpft ist oder weil die hemmenden Momente wieder in Tätigkeit treten. Ein Teil des Fermentes, das dem entstandenen Gerinnsel fest anhaftet, wird mit diesem entfernt, der größte Teil geht bald in eine unwirksame Modifikation, das Metathrombin, über.

Nach der Theorie von Nolf kreisen im strömenden Blute drei kolloidale Eiweißkörper: Fibrinogen, Thrombogen und Thrombozym, die in den Zellen enthaltenen thromboplastischen Substanzen werden durch das Antithrombosin unwirksam gemacht. Jede Substanz aber, die mit den organischen Blutelementen Verbindungen einzugehen imstande ist oder sonstwie das kolloidale Gleichgewicht stören kann, wirkt gerinnungsauslösend. Proteinkörper, die thromboplastisch wirken sollen, müssen eine Aminosäure enthalten oder es muß wenigstens eine Aminosäure zugegen sein, ferner ist noch die Anwesenheit von Komplement erforderlich (de Waele). Sind diese Voraussetzungen gegeben, so werden die vorher gelösten Gerinnungsfaktoren unlöslich — Fibrin fällt aus, das Blut gerinnt. Es scheint, als ob die Theorie von Nolf, deren wesentlichste Differenz wohl die Leugnung der fermentativen Natur des Gerinnungsvorganges ist, mehr und mehr Anhänger gewinnt.

II. Klinischer Teil.

Störungen der Blutgerinnung.

Wir haben in den vorhergehenden Darlegungen das Nötigste und wichtig Erscheinende aus der Lehre von der Blutgerinnung erwähnt, das sich der Kliniker gegenwärtig halten muß, wenn er an das Studium der krankhaften Abweichungen, der Störungen der Blutgerinnung, herangehen will, — vielleicht wird gerade die eine oder andere unbeachtete und ungewürdigte Beobachtung, die nicht in das System hineinpaßt, eines Tages die Pforte zu neuer physiologischer oder klinischer Erkenntnis. Ich habe hier für erwähnungsbedürftig das gehalten, was den klinischen Untersuchungen, denen der nun folgende Teil gewidmet ist, als Richtschnur der Bemühungen gegolten hat, also das, was zu praktischer Verwendung gekommen ist.

Unsere Fragestellung für die Würdigung der klinischen Bedeutung der Blutgerinnung lautet:

1. Kennen wir Störungen im Ablauf der Blutgerinnung?

2. Haben diese Störungen klinische Folgen bzw. lassen sie sich mit Krankheitserscheinungen in Zusammenhang bringen?

Wir kennen in der Tat eine nicht geringe Zahl von Abweichungen, die der Gerinnungsvorgang aufweist. Zu ihrem Verständnis ist eine kurze Darlegung der angewendeten Methoden unerläßlich; denn nur wenn man sie kennt, vermag man die Verschiedenheiten der einzelnen Ergebnisse zu würdigen. Eine eingehendere Darstellung findet der Interessent in Abderhaldens Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden, wo Morawitz auf 50 Seiten die gebräuchlichen Methoden schildert; ferner hat vor kurzem Keller im Archiv für Gynäkologie eine kürzere Übersicht gegeben, die durch tabellarische Zusammensetzung einiger Ergebnisse der Untersuchungen besonders orientierend ist.

Eine lückenlose klinische Untersuchung müsste, wie Morawitz l. c. unzweifelhaft richtig ausführt, alle bekannten Faktoren der Blutgerinnung in Rücksicht ziehen: also sowohl die Blutgerinnungszeit, als die Mengenverhältnisse des Fibrinogens, Fibrins, Fermentes und seiner Vorstufen, ferner Fibrinolyse und Antikörper. Es muß dazu bemerkt werden, daß nie bisher eine so eingehende Analysis ausgeführt worden ist. Fast alle klinischen Untersuchungen wurden mit einer einzigen Methode durchgeführt, stellen nur einen einzigen oder einige wenige der in Frage kommenden Faktoren fest. Das hat seinen Grund wohl darin, daß solche Untersuchungen selbst im Einzelfalle mühsam sind, systematisch wohl kaum überhaupt durchführbar wären. Wir müssen uns demgemäß bei allen Resultaten gegenwärtig halten, daß sie sich nur auf einen einzelnen der zahlreichen Faktoren der Blutgerinnung beziehen, schon deshalb also auch nur bedingt gültig sein können.

Methoden zur Untersuchung der Blutgerinnungsfähigkeit.

Die Zeit-Methoden.

Die bequemsten und daher meist verwendeten Methoden sind diejenigen, die die Gerinnungszeit als Maßstab nehmen, d. h. die Zeit, welche vergeht von dem Augenblick an, in dem der Blutstropfen den Körper verließ bis zum Eintritt der ersten Gerinnungserscheinungen oder bis zur Vollendung der Gerinnung. Die Feststellung dieses Zeitraumes scheint zunächst nicht schwer zu sein und gewisse Rückschlüsse auf den Gerinnungsvorgang zu gestatten. Leider aber gestaltet sich die praktische Durchführung der Untersuchungon außerordentlich schwierig; eine ganze Anzahl von Fehlerquellen müssen ausgeschaltet werden, und so kommt es, daß fast jeder zweite Untersucher sich veranlaßt sah, eine eigene Methode oder wenigstens eine Verbesserung einer anderen zu versuchen. Diese Tatsache wieder macht verständlich, daß nur selten die Ergebnisse verschiedener Untersucher untereinander vergleichbar sind, — jede kleinste Änderung der Untersuchungsanordnung kann erhebliche Differenzen in den gewonnenen Zeiten bedingen —, daß ferner auch die Resultate der Autoren, die mit den gleichen Methoden

arbeiteten, nicht immer im gleichen Sinne ausgefallen sind. Trotz aller dieser Schwierigkeiten haben die meisten neueren Autoren mit der Bestimmung der Blutgerinnungszeit sich begnügt, wohl weil diese nur wenige Tropfen Blut erfordert und daher für klinische Zwecke besonders angenehm und verwendbar erscheint.

Die erste brauchbare Methode zur Bestimmung des Eintrittes der Gerinnung ist die von Vierordt, der das Blut in einer Capillare auffängt, ein weißes Pferdehaar durchführt und den Zeitpunkt bestimmt, an dem beim Hervorziehen dieses gefärbt erscheint, weil Coagula an ihm haften bleiben. Mit dieser Methode hat noch 1905 Sahli gearbeitet und ist unter Beobachtung einer ganzen Reihe von Vorsichtsmaßregeln zu befriedigender Gleichmäßigkeit der Resultate gelangt.

Dieser Methode folgt 1893 die von Wright, der ebenfalls Capillaren benutzte, die in Zwischenräumen nacheinander ausgeblasen wurden; die Capillare mit geronnenem Blute läßt sich nicht mehr ausblasen oder zeigt das Gerinnsel. 1902 veröffentlichte Wright eine Verbesserung dieser etwas primitiven Methode, indem darauf geachtet wird, daß die Blutmengen in den einzelnen Capillaren gleich sind, daß sie in der gleichen Temperatur sich befinden. Es gibt eine Reihe von Untersuchungen, in denen das Verfahren gute Dienste geleistet hat. Sie werden später berichtet werden.

Die Schwierigkeit, Capillaren von genau gleichem Volumen zu beschaffen, veranlaßte Neu und Kreis 1911, die Methode wieder zu modifizieren, indem sie zum Ausmessen der Blutmengen den Hoerderschen Präzisionssauger benutzten. Das Prinzip blieb unverändert.

Wird statt vieler Capillaren nur eine einzige, lange Capillare benutzt, von der von Zeit zu Zeit ein Stückchen abgebrochen wird, so heißt das Verfahren nach Gowan, wird dies Arbeiten bei 24° bis 26° C ausgeführt, so benennt man die Methode Addis-Gowan (1909); in beiden Fällen zeigt der zwischen den Bruchstücken sich spannende Fibrinfaden den Eintritt der Gerinnung an.

Zu derselben Reihe gehört schließlich noch die von W. Schultz (1910) angegebene sog. Hohlperlenmethode, bei der die gerade Capillare Gowans in eine Reihe rosenkranzartig angeordneter Hohlperlen verwandelt ist, die eine nach der anderen abgebrochen werden.

Das Prinzip ist, wie man sieht, in allen diesen Verfahren das gleiche, und trotzdem sind die Zeitwerte der einzelnen Methoden schon recht verschieden.

Interessant, weil ganz andersartig, ist das Verfahren von Brodie und Russel (1904). Der Blutstropfen wird in eine feuchte Kammer gebracht und ein leiser Luftstrom aus einem Gebläse über ihn geleitet; das Aufhören der Bewegung der roten Blutkörperchen kennzeichnet den Eintritt der Fibrinausscheidung. Leider haben sowohl Pratt als Boggs ihre Arbeiten mit der Methode wegen zu großer Schwankungen aufgegeben; seitdem ist sie m. W. nicht mehr versucht worden.

Schwab beobachtete das Ausschießen der Fibrinfäden direkt unter dem Mikroskop im hängenden Tropfen; Bachrach und Fittinger

stellen den Zeitpunkt der Fibrinbildung makroskopisch fest, indem sie das aus der Armvene entnommene Blut in einem gewärmten Glaszylinder auffangen, diesen sogleich ins Wasserbad bringen und nun durch Bewegen eines Drahtes das erste Auftreten der Fibrinfäden kontrollieren. Die Methode gab fast die gleichen Werte, wie die viel peinlichere von Wright. In verfeinerter Weise finden wir dasselbe Prinzip bei der viel verwandten Methode von Bürker (1904), die ursprünglich so ausgeführt wurde, daß der Tropfen Blut in einen Tropfen destillierten Wassers im hohlgeschliffenen Objektträger gebracht wurde. Der Objektträger ruht auf drehbarem Tischchen unter einer Glasglocke; der Zeitpunkt der Fibrinausscheidung wird festgestellt, indem man mit einem dünn ausgezogenen Glasstäbchen durch den Rand der Mischung fährt. Das hängen bleibende Fibrinfädchen gibt den Eintritt der Gerinnung an. Die Verbesserung der Apparatur (1907) besteht darin, daß durch ein Wasserbad eine konstante Temperatur von 25 °C garantiert wird; in dieser letzten, sehr vollkommenen Form hat die Methode mehreren klinischen Untersuchungen gedient und gleichmäßige Ergebnisse geliefert; ich nenne Hartmann, Matthes, Keller.

Verhältnißmäßig primitiv ist eine von Morawitz und Lossen gelegentlich benutzte Methode, bei der das Blut in sog. Wiegegläschen aufgefangen und in eine feuchte Kammer gebracht wird. Die Gerinnung markiert sich dadurch, daß beim Neigen der Gläschen die Oberfläche nicht folgt, wenn Gerinnung eingetreten ist.

Außer den hier angeführten Methoden gibt es noch eine beträchtliche Zahl anderer, es mögen wohl im ganzen über 20 sein, die ich hier zu erwähnen für überflüssig halte, weil sie zu klinischen Untersuchungen nie gedient haben. Von den Zeitbestimmungsmethoden sind heute die von Wright und Bürker die am meisten verwandten, während die übrigen teils gar nicht mehr, teils nur von ihren Erfindern benutzt werden.

Die Methoden der Fibrinbestimmung.

Ein zweiter Weg der Analyse von Störungen der Gerinnungsfähigkeit des Blutes bietet sich in der Bestimmung der Mengenänderungen, die die sog. Fibringeneratoren oder auch das Fibrin selbst aufweisen. So können wir die Mengen des gebildeten Fibrins bestimmen und aus dem Endprodukt der Gerinnungsvorgänge einen Schluß auf ihren Ablauf machen, wir können aber auch — und das ist besonders in jüngerer Zeit versucht worden — das Fibrinogen, den Calciumgehalt und den Fermentgehalt des Serums zum Gegenstande der Untersuchung machen. Die Crusta phlogistica, jene gelbliche, von körperlichen Elementen verhältnismäßig freie oberste Fibrinschicht, die bei vielen Erkrankungen sich bei der Gerinnung bildet, spielt in der älteren Medizin, der Zeit der Dyskrasien, eine wichtige Rolle. Neben der einfachen Abschätzung der Höhe dieser Schicht waren als genauere Methoden Wägungen des durch Waschen von den Blutkörperchen, die sich stets finden, befreiten Faserstoffes in Gebrauch, aber auch dieser feineren Methode haften er-

hebliche Fehler an, die sich teils daraus erklären, daß die Entfernung der Blukörperchen sehr schwierig, ja unmöglich sein kann, da sie zu fest in das Fibrinnetz eingesponnen sind, teils durch eine konstante Verunreinigung mit einem anderen Eiweißkörper, der nicht Fibrin ist, bedingt werden (Langstein und Mayer). Die Verfeinerung der Methoden hat, wie vorausgreifend bemerkt sei, an den Ergebnissen nichts geändert, und darin mag die Hauptursache dafür zu suchen sein, daß mit wenigen Ausnahmen in der jüngeren Zeit Fibrinbestimmungen allein im allgemeinen nicht mehr ausgeführt worden sind und daß man dafür den Fibringeneratoren, dem Fibrinogen, dem Fibrinferment und seinen Vorstufen, Beachtung zuwandte.

Methoden der Fibrinogenbestimmung.

Hammarsten, Lewinsky, Reye benutzen zur direkten Fällung des Fibrinogens die Eigenschaft, daß dieser Eiweißkörper bei der Sättigung des Plasmas mit verschiedenen Salzen bei geringerer Konzentration ausgefällt wird, als die übrigen Eiweißkörper. Die Menge des möglichst gereinigten Niederschlags von Fibrinogen wird dann durch Wägung bestimmt. Zweifel an der Zuverlässigkeit des einen Verfahrens gaben den Anlaß, das andere zu ersinnen.

Einen ganz anderen Weg beschritten Porges und Spiro, indem sie die Stickstoffdifferenz zwischen dem Blutserum und Blutplasma zur Grundlage der Berechnung des Fibrinogenwertes machten. Plasma und Serum sind bezüglich ihres Eiweiß-, d. h. Stickstoffgehaltes, nur durch das Fibrinogen unterschieden. Plasma enthält Fibrinogen, Serum enthält keines mehr — vorausgesetzt, daß alles Fibrinogen bei der Gerinnung in Fibrin sich umgewandelt hat, was, wie wir sahen, nicht immer der Fall sein soll. Auf jeden Fall aber kann die Stickstoffdifferenz nur durch den Ausfall von Fibrinogen bedingt sein.

Die vorgenannten Methoden erfordern beträchtliche Blutmengen und eignen sich daher nur ausnahmsweise für klinische Untersuchungen. Diese Lücke versucht die Methode, die Wohlgemuth auf meinen Wunsch erdachte, auszufüllen. Sie vergleicht die kleinsten Mengen ungerinnbar gemachten Plasmas, die nach Zusatz von frischem Serum noch imstande sind, ein Gerinnsel zu bilden, benutzt also die Fibrinmenge zum Rückschluß auf die Fibrinogenmenge. Der Vorteil ist der, daß nur wenige Kubikzentimeter Blut für eine Untersuchung nötig sind. Die Ausführung gestaltet sich in folgender Weise. Das Blut wird mit Punktionskanüle aus der Armvene entnommen und in einer Lösung von Magnesiumsulfat aufgefangen, so daß 3 Teile Blut auf 1 Teil Magnesiumsulfatlösung kommen. Das dadurch ungerinnbar gewordene Blut wird zentrifugiert, das klare Plasma abgehebert und nun in eine Reihe von Reagensgläsern so verteilt, daß in das erste 1 ccm Plasma, in das zweite 0,5 ccm, in das dritte 0,25 ccm usw. kommen. Zu allen diesen Mengen werden nun gleiche Mengen eines frischen Serums zugesetzt und das Gemisch in den Eisschrank gebracht. Nach 24 Stunden findet man dann die ersten Proben zu einer Gallerte geronnen, es

folgen immer kleiner werdende Fibrinflöckchen, und schließlich in irgendeinem Glase findet sich gar kein Fibrin mehr. Hier ist die für das untersuchte Plasma charakteristische Grenze. Die Methode wurde von Christea und Bienenfeld, mir selbst und Stromberg bisher zu klinischen Untersuchungen verwandt.

Methoden der Fermentbestimmung.

Sehen wir von der modernsten Anschauung, daß das Ferment nur Produkt, nicht Ursache der Gerinnung sei und daher eine untergeordnete Bedeutung habe, zunächst ab, so bleiben noch einige andere Vorbemerkungen zu diesem Abschnitt unerläßlich. Wir müssen daran denken, daß wir im Serum nicht die ganze Menge des gebildeten Fermentes wiederfinden werden, da ein Teil, und zwar ein recht großer Teil, wie es scheint, dem Fibrin fest anhaftet und mit ihm entfernt wird. Es entzieht sich unserer Feststellung und ist nicht bestimmbar, wie groß dieser Anteil ist. Ferner wissen wir, daß nach kurzer Zeit schon Ferment in eine unwirksame Modifikation (Metathrombin) übergeführt wird, auch hier wissen wir nicht, wieviel. Immerhin schien es gerechtfertigt, trotzdem Versuche zur Bewertung der Fermentmenge zu machen, wenn sich auch nicht verkennen läßt, daß außer diesen Schwierigkeiten noch eine andere erwachsen kann daraus, daß der zeitliche Ablauf der Fermententstehung stark verlangsamt sein kann, ohne daß dies in der Endmenge des Fermentes zum Ausdruck kommen muß, wie es z. B. bei der Hämophilie der Fall zu sein scheint.

Zur rein quantitativen Bewertung der im Serum zurückbleibenden wirksamen Fermentmengen stehen uns zwei Methoden zur Verfügung, beide darauf beruhend, daß die kleinste Menge Serum bestimmt wird, die in einer gewissen, stets gleich groß gewählten Plasmamenge noch Gerinnung auszulösen vermag. Arthus schlug zu diesem Zwecke Fluoridplasma vor, das Wohlgemuth durch das Magnesiumsulfatplasma zu ersetzen mir vorschlug. Nur die letzte Methode ist für klinische Zwecke angewandt worden, und zwar von Christea und Bienenfeld und mir selbst. Zum Verständnis der Schwierigkeiten, die die Deutung der gefundenen Fermentwerte macht, zitiere ich aus meiner Arbeit (l. c. S. 84) die folgenden Sätze:

Die Methode gestattet eine vergleichende Bewertung der in verschiedenen Seris vorhandenen und für die Wirkung freien Fermentmengen; sie gibt keinen Aufschluß

1. über das für die Fibrinbildung etwa verbrauchte Ferment,
2. über das an dem entfernten Fibrin haften gebliebene Ferment und
3. über das in unwirksame Modifikationen übergeführte Ferment.

Daraus ergeben sich folgende Möglichkeiten:

a) Es wird wenig Ferment nachgewiesen.

Das kann seinen Grund darin haben, daß

1. primär wenig Ferment gebildet worden ist, oder
2. viel verbraucht worden ist, oder

3. viel in Metathrombin umgewandelt worden ist, oder
4. am Fibrin haften geblieben ist.

b) Es wird viel Ferment gefunden.

Dann war entweder

1. primär viel vorhanden, oder
2. wurde relativ wenig verbraucht, oder
3. wurde nicht viel in Metathrombin umgewandelt, oder
4. blieb am Fibrin nicht viel haften.

Es wäre daran zu denken, für die Unterscheidung dieser verschiedenen Möglichkeiten, daß im Falle 2 vielleicht die resultierende Menge Fibrin verschieden groß sein könnte, je nachdem viel oder wenig Ferment verbraucht worden ist; über die Verhältnisse im Falle 3 würde vielleicht die Alkaliaktivierung Aufschluß geben können.

Methoden der Bestimmung der übrigen Faktoren.

Der Nachweis des Mangels an Thrombokinase, an Thrombogen, der Nachweis von gerinnungshemmenden Substanzen, Antithrombinen kann außer Betracht bleiben, da klinische Untersuchungen darüber bisher nicht vorliegen. Bezüglich der Methoden verweise ich auf Morawitz, l. c. S. 230. Die Methoden, die zum Studium der Kalksalze im Blute angewandt worden sind, können, da sie zu kompliziert sind, hier nicht näher dargestellt werden.

Kombinationsmethoden.

Unter der Bezeichnung Kombinationsmethoden möchte ich endlich zum Schluß über einige wenige Verfahren berichten, die die zeitliche Bestimmung des Eintritts der Gerinnung nicht am Blute beobachten, wie es der Ader entnommen ist, sondern am besonders vorbereiteten Blute oder Blutplasma.

Hierher rechne ich die von Schittenhelm und Lutter sowie Birnbaum und Osten zu klinischen Zwecken verwandte Methode Morawitz', bei der in eine aus Pferdeblut gewonnene Fibrinogenlösung das durch $^1/_{10}$-Normalnatronlauge „aktivierte“ Serum tropfenweise eingebracht und der Zeitpunkt der Gerinnung, die dann erfolgt, festgestellt wird. Auf die Grundlagen dieses unsicheren, nicht mehr verwandten Vorgehens einzugehen, ist hier nicht der Ort. Ebenfalls von Morawitz stammt die Idee zu einem von Bierich eingeschlagenen Wege, den Fermentwert eines Serums zu taxieren. Die Autoren gingen von dem Gedanken aus, daß der Zusatz eines Antiferments — des Hirudins — zum Blute eine gewisse Menge des Fermentes neutralisieren wird, und zwar um so mehr, je weniger Ferment im ganzen gebildet worden ist. Diese Verminderung der Fermentmenge soll in einer Verlängerung der Gerinnungszeit ihren Ausdruck finden, wenn man die Hirudinmenge so wählt, daß auf jeden Fall freies Ferment übrig bleiben muß. Die Annahme, daß die Gerinnungszeit mit der Fermentmenge in proportionaler Beziehung steht, war zur Zeit, als die Methode angegeben

wurde, nicht erwiesen, wird aber ganz neuerdings von Stromberg, der wohl auch der Schule Morawitz angehört, wiederholt ausgesprochen. Die Methode selbst ist nur einmal verwertet worden.

Ergebnisse klinischer Untersuchungen.

Ich hoffe, in den vorangegangenen Ausführungen das Notwendigste für das Verständnis der modernen Lehre von der Blutgerinnung klar ausgedrückt, auch eine Vorstellung von den Hilfsmitteln, die uns zur Untersuchung zur Verfügung stehen, vermittelt zu haben, und wende mich nunmehr zur Darstellung der Resultate, die diese Methoden bei Erkrankungen ergeben haben. Vergleichbar untereinander sind, das muß nochmals hervorgehoben werden, nur die Ergebnisse einer und derselben Methode, und auch nur dann, wenn bei beiden Autoren, die zur Vergleichung stehen, dieselbe peinliche Art des Vorgehens beachtet wurde. Decken sich in solchem Falle die Ergebnisse verschiedener Untersucher, so gewinnen sie natürlich erheblich an Gewichtigkeit, während die nicht nachgeprüften Einzelresultate von manchen Methoden nur mit aller Reserve bewertet werden dürfen. Wir werden sehen, daß gelegentlich die übertriebene Wertschätzung unsicherer Methoden auch auf dem Gebiete der Blutgerinnungsstörungen zu falschen, unhaltbaren Folgerungen geführt hat.

I. Physiologische Differenzen.

Die Blutgerinnung verhält sich in verschiedenen Lebensaltern und bei den beiden Geschlechtern nicht gleich.

Über die Verhältnisse während des embryonalen Lebens gibt es begreiflicherweise nicht viele Angaben; ich fand nur einmal die Bemerkung, daß gelegentliche Beobachtungen an Embryonen der verschiedensten Lebensalter und Spezies gezeigt haben, daß die Blutgerinnung hier langsamer verläuft als beim erwachsenen Tier. Auch das Placentarblut des menschlichen Neugeborenen bewahrte in einigen Fällen zum weitaus größten Teil seine flüssige Beschaffenheit (Conradi). Falco gibt an, daß bei menschlichen Föten mit der Zunahme der Größe auch die Gerinnungsfähigkeit des Blutes zunehme; Borland findet ebenfalls, daß das Blut der Neugeborenen in den ersten Lebensstunden nur schwer gerinne, daß sich aber die Gerinnbarkeit schnell vergrößere. Ich kann so allgemein diese Beobachtung nicht bestätigen, fand vielmehr fast regelmäßig, daß Nabelschnurblut, in einem ganz sauberen Reagensglase aufgefangen, zu einer steifen Gallerte gerinnt und zwar in kurzer Zeit. Das stimmt zu der Angabe von Weiß 1910 (Methode Wright I), daß die Gerinnungszeit beim Neugeborenen beschleunigt sei, bei Brustkindern eine Verlängerung aufweise, bei den mit Kuhmilch ernährten Säuglingen dagegen infolge des größeren Kalkgehaltes der Kuhmilch eine Verkürzung erfahre.

Der Kalkgehalt des Blutes ist bei Kindern verschiedenen Alters und verschiedener Ernährung eine konstante Größe, auch bei rachi-

tischen Kindern (Katzenellenbogen), Neugeborene haben kalkärmeres Blut.

Fermentbestimmungen im Serum von Nabelschnurblut ergaben außerordentlich wechselnde Werte, ein Verschwinden der fermentativen Fähigkeit meist schon innerhalb 24 Stunden; der Fibrinogenwert bleibt hinter den Zahlen, die beim Erwachsenen gefunden werden, beträchtlich zurück, auch sind die quantitativen Unterschiede im Blut verschiedener Herkunft größer; die gebildeten Gerinnsel sind zarter als gewöhnlich die im Blute Erwachsener (Küster). Landsberger fand beim Neugeborenen sehr niedrige Fibrinogenwerte, Schwankungen zwischen 0,3 bis 0,19, und berechnet das Mittel aus 6 Analysen auf 0,24 gegen 0,377 beim Erwachsenen.

Geschlechtsunterschiede in der Blutgerinnungszeit machen sich in der Weise bemerkbar, daß das Blut des Weibes, das den größeren Wassergehalt, niedrigeres spezifisches Gewicht und geringeren Gehalt an festen Bestandteilen besitzt, eine kürzere Gerinnungszeit hat (Hammarsten). Die Fibrinmenge beträgt beim Manne 0,22 bis 0,25 Proz., beim Weibe 0,21 bis 0,235 Proz. (Hoppe-Seyler).

Ein recht beträchtliches Material liegt vor für die Frage, ob die Vorgänge der Menstruation, Schwangerschaft, Geburt und des Wochenbettes in der Gerinnungsfähigkeit des Blutes zum Ausdruck kommen. Man hat gehofft, daß solche Untersuchungen manchen dunklen Punkten der Physiologie und Pathologie näher zukommen; ich erinnere z. B. an die Ungerinnbarkeit des Menstrualblutes, die für die ersten Arbeiten der Ausgangspunkt war; ferner hoffte man, in Änderungen der Gerinnbarkeit vielleicht einen Indikator für Vorgänge der inneren Sekretion, speziell der Ovarien (Keller) oder für den Kalkstoffwechsel (Weiß) zu finden, ist aber, was ich vielleicht vorwegnehmen darf, leider bisher meist enttäuscht worden oder wenigstens zu sicheren Ergebnissen nicht gekommen, mit Ausnahme der auch praktisch verwertbaren Beobachtungen bei Über- und Unterfunktion der Schilddrüse.

Die ersten Untersuchungen der Blutgerinnungszeit in der Menstruation von Bode (Methode Bürker I) und Schittenhelm und Lutter (1905) ergaben so schwankende Ergebnisse, daß die Untersucher darauf verzichteten, Schlüsse darauf zu bauen. Birnbaum und Osten (1906), die ebenfalls die Methode Morawitz (1904) anwandten, fanden zwar ebenso enorme Differenzen der Gerinnungszeit, wie die vorgenannten Untersucher, hielten sich aber für berechtigt, diese Versuche für gültig zu halten und schlossen, daß die Ungerinnbarkeit des Menstrualblutes auf Veränderungen des Gesamtblutes des Weibes zu beziehen sei, und zwar erblickten sie die letzte Ursache in einem allgemeinen Fermentmangel oder einer mangelhaften Bildung von Ferment im Blute.

Diese Ansicht findet schon in den angestellten Versuchen keine genügende Stütze und hat in der Folgezeit viel Widerspruch erfahren. Nur Haßlinger (1910) (Hohlperlencapillarmethode Schultz) fand unter 28 menstruierenden Frauen 4, die eine leichte Beschleunigung der Gerinnung aufwiesen, 5 mit Normalwerten und bei 19 eine Verzögerung,

während sie im Intervall normale Werte aufwiesen. Schultz möchte Differenzen in der Abgabe von Thrombokinase für den Wechsel der Zeitwerte heranziehen, ohne dafür andere als theoretische Gründe zu haben, er nimmt somit die primäre Ursache der Gerinnungsverzögerung nicht im Blute, sondern im Gewebe an. Ferner stellte Amersbach 1911 (Methode Wright II Modifikation Neu-Hoerder) bei 70 Proz. der Menstruierenden Beschleunigung der Blutgerinnung, bei 16 Proz. keine Veränderung, bei 14 Proz. Verlängerung der Gerinnungszeit fest. Die beiden letzten Kategorien gehören, da sich bei ihnen meist deutliche Veränderungen an Uterus und Ovarien feststellen ließen, mehr der Pathologie an; im allgemeinen war die Gerinnungszeit um so kürzer, je größer der Blutverlust war, so daß wohl der letztere als Ursache der Gerinnungsbeschleunigung angesehen werden kann; Ebeler (Methode Bürker) beobachtete während der Menstruation deutliche Gerinnungsverzögerung.

Alle übrigen Autoren stellen rundweg ohne jede Einschränkung die Alteration der Blutgerinnung des Allgemeinblutes während der Menstruationsblutung in Abrede, so nenne ich Hoefnagel (1910, Methode Gowan-Addis), Christea und Denk (1910, Methode Wright II). Keller (Methode Bürker II, 1912), Hartmann (Bürker II) 1909. Cantoni 1913 (Wohlgemuth).

Keller, der seine Untersuchungen auf die ganze Zeit, während welcher ein Einfluß der Ovarien in Frage kommen kann, ausdehnte, faßt seine zahlreichen, genauen Untersuchungen in folgende Sätze, die wohl als eine Zusammenfassung des derzeitigen Standes der Frage angesehen werden dürfen: Die Blutgerinnungszeit bleibt sowohl bei gesunden als auch bei gynäkologisch kranken Frauen unverändert, sowohl vor, während, wie auch nach der Menstruation. Auch die Menopause übt auf die Gerinnungszeit keinen Einfluß aus, sei es, daß sie erst seit kurzer Zeit eingetreten ist, sei es, daß sie schon seit vielen Jahren besteht. Durch die Kastration wird die Blutgerinnungszeit ebenfalls nicht beeinflußt, weder direkt nach der Operation, noch nach einem längeren Zeitraum nach derselben.

In bezug auf den Einfluß der Menopause bzw. Kastration stimmt mit Keller nicht überein Adler (1912) (Methode Wrigth II). Er gibt an, daß er in vielen Fällen, in denen die Funktion des Eierstockes beeinträchtigt oder aufgehoben war (Amenorrhoe, Genitalhypoplasie, Kastration) eine Verkürzung der Blutgerinnungszeit festgestellt habe; auch Tierversuche hatten bis auf eine Ausnahme denselben Ausgang. Da sich, wie auch Keller sagt, diese Angaben nur auf kleine Zahlen stützen, so wird man weitere Untersuchungen abwarten müssen, die die theoretisch ungemein interessante Frage nach der einen oder anderen Seite endgültig beantworten.

Christea und Denk (1910) fanden während der Periode normale Calciumwerte; sie weisen gleichzeitig darauf hin, daß vielleicht die Uterusschleimhaut die Fähigkeit habe, Fibrinferment oder dessen Vorstufen zurückzuhalten oder unwirksam zu machen, und daß so sich die

Ungerinnbarkeit des Menstrualblutes verstehen lasse. In demselben Jahre (1910) wiesen Halban und Frankl in der Uterusmucosa besonders vor dem Eintritt der Menstruation große Mengen eines tryptischen Fermentes nach. Dieses Ferment ist in vitro tatsächlich imstande, das Blut ungerinnbar zu machen. 1912 endlich fand auch Dienst in der Uterusschleimhaut gerinnungshemmende Substanzen, die er als Antithrombine anspricht; er fand ferner den Fibrinogenwert im Menstrualblute während der Periode normal, eher noch höher als im Durchschnitt, im Körperblute normal; Ursache der Ungerinnbarkeit scheint ihm ein relativer Fermentmangel im ausgeschiedenen Blute, bedingt durch das von der Uterusschleimhaut stammende Antithrombin zu sein, das in geringerer Menge auch im kreisenden Blute nachweisbar sein soll.

Auf dem internationalen medizinischen Kongreß in London (1913) berichtete in ähnlichem Sinne Goffe, daß nach seinen Experimenten die Ursache des Nichtgerinnens des Menstrualblutes im Endometrium liege und durch die Anwesenheit eines gerinnungshemmenden Körpers bedingt sei. Der Austritt aus den Gefäßen der Uterusschleimhaut erfolgt infolge von autolytischen Vorgängen, nicht infolge Ruptur der Gefäße, und bei dieser Autolyse spielt vermutlich das Ovarium, vielleicht auch die Schilddrüse eine Rolle.

Es scheint nach allen diesen Feststellungen den Tatsachen am nächsten zu kommen, wenn man die Ursache der Ungerinnbarkeit des Menstrualblutes nicht in einer Veränderung des Gesamtblutes sucht, sondern Veränderungen, die das Blut beim Durchtritt durch die Schleimhaut erleidet, dafür verantwortlich macht.

Den Veränderungen des Blutes in der Schwangerschaft hat 1836 schon H. Nasse eine Arbeit gewidmet und gibt an, daß in dieser Zeit das Blut durch Vermehrung seines Wassergehaltes spezifisch leichter werde und daß in ihm der Faserstoff zunehme. 1876 berichtet er nochmals über diese Untersuchungen, die mit Hilfe von Wägungen des durch Schlagen gewonnenen und durch Waschen gereinigten Faserstoffes ausgeführt wurden. Bei schwangeren Frauen ergab sich aus 67 Beobachtungen eine Erhöhung der Mittelwerte von 2,0 bis 2,8 Prom. auf 3,673 Prom. im 9. Schwangerschaftsmonat und 3,92 Prom. bei Kreißenden; allerdings reserviert sich Nasse, indem er sagt, daß diese Befunde nur Bedeutung haben, falls der Wert „nicht etwa bei den betreffenden Personen schon vorher von ungewöhnlicher Höhe war“, was er also anscheinend nicht hat ausschließen können.

Landsberg (1910) bestimmte außer dem Gesamteiweiß und dem Reststickstoff auch das Fibrinogen bei Schwangeren (Methode Lewinsky) und fand den Fibrinogenwert im Durchschnitt etwas höher als bei Nichtschwangeren; die höchsten Zahlen gab das Blut von Kreißenden. Beim Vergleich der Zahlen ergibt sich, daß die Unterschiede nicht besonders groß sind. In 100 ccm Oxalatplasma fanden sich — in Gramm angegeben — folgende Mengen Fibrinogen:

1. bei Schwangeren (18 Untersuchungen):
   im 6. bis 7. Monat max. 0,44, minim. 0,306, Mittel 0,36
   „ 9. „ 10. „ „ 0,54, „ 0,33, „ 0,437,
2. bei Kreißenden (10 Untersuchungen):
   max. 0,56, minim. 0,42, Mittel 0,507,
3. bei Nichtschwangeren (8 Untersuchungen):
   max. 0,445, minim. 0,31, Mittel 0,377.

Wenn man erwägt, daß die Maximalzahlen der einzelnen Gruppen stets höher sind als die Mittelwerte der nächstfolgenden Gruppe, wenn man ferner die große Spannung zwischen Maximum und Minimum der einzelnen Gruppen und die geringe Zahl der Einzeluntersuchungen, aus denen die Mittelwerte gewonnen sind, in Betracht zieht, so wird man die Differenzen nicht allzu hoch anschlagen dürfen.

Ich habe (1911) in 23 Fällen von Schwangerschaft Ferment- und Fibrinogenwert bestimmt (Methode Wohlgemuth). Auch in der Schwangerschaft, wie überhaupt bei allen Fermentbestimmungen, waren die Werte so differierend, daß von einem bestimmten Verhalten des Fermentes in der Schwangerschaft nicht gesprochen werden kann; nur ließ sich das Eine sagen, daß die Werte etwas höher waren als die für Nabelschnurblut erhaltenen. Die Fibrinogenbestimmungen ergaben im Mittel eine mäßige Erhöhung gegen die außerhalb der Schwangerschaft gefundenen Werte.

Kroesing (1911, Methode Lewinsky) fand bei nichtschwangeren Frauen Fibrinogenwerte zwischen 2,38 und 10,1 mg in 100 ccm, bei Schwangeren, Gebärenden und Wöchnerinnen 5,72 bis 12,95, im allgemeinen mehr hohe Werte als außerhalb der Schwangerschaft, nur einmal bei einer Schwangeren, die mit Tuberkulin bis 6 Wochen vor der Untersuchung behandelt war, den ungewöhnlich niedrigen Wert von 1,96.

Man kann nach diesen Untersuchungen in der Schwangerschaft eine, wenn auch nicht konstante, so doch häufige Erhöhung des Fibrinogenwertes annehmen.

Auch über die Blutgerinnungszeit in der Schwangerschaft haben wir mehrfache Angaben. Favre gibt an, daß die Gerinnungszeit im Laufe der Schwangerschaft zunehme (Methode: Gerinnenlassen im offenen Uhrglase), Hartmann (1909) fand in 34 Proz. der Fälle eine geringe Verkürzung der Zeit (Methode Bürker II), auf die er keinen Wert legen zu sollen glaubt, Rosenfeld (Methode Wrigth II, 1910) findet eine geringe Beschleunigung der Gerinnung für die hochschwangere Frau und befindet sich damit in Übereinstimmung mit Matthes (1910) (Methode Bürker II), der bei 53 von 100 Schwangeren eine Verkürzung der Gerinnungszeit feststellte, im Wochenbett dagegen 7 mal in 10 Fällen eine Verlängerung, 2 mal eine Verkürzung. — Er erklärt sich die Verkürzung der Gerinnungszeit in der Schwangerschaft durch die Annahme des Versagens der gegen die Gerinnungsstoffe der Placenta normalerweise vorhandenen Antikörper, findet für die Befunde im Wochenbette keine Erklärung.

Cristea und Bianca Bienenfeld fanden bei schwangeren Frauen keine anderen Gerinnungszeiten als bei Nichtschwangeren (Methode Wright).

Neu und Kreis (1911) (Modifikation der Methode Wright II) sahen in Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett allerdings nur geringe Abweichungen diesseits und jenseits der Normalzahlen, kommen aber doch zu dem Schlusse, „daß eine wesentliche Abänderung der Gerinnbarkeit des Blutes in der Gestationsperiode des menschliches Weibes nicht besteht". Auch Keller (1912) (Methode Bürker II) sagt, daß bei gesunden Schwangeren und gesunden Wöchnerinnen die Blutgerinnungszeit unverändert bleibt.

Im Wochenbett fand Fox (1909) die Gerinnungszeit im allgemeinen kürzer als in der Norm; in den der Entbindung folgenden Tagen ist eine stetige Zunahme der Gerinnungszeit die Regel, die der Autor auf die Ausscheidung von Calciumsalzen durch die Milch zu beziehen geneigt ist; eine Verkürzung hält er, wie nebenbei bemerkt sei, für ein Zeichen drohender Thrombose. Eigene Untersuchungen über Ferment und Fibrinogen (Methode Wohlgemuth) ergaben das gleiche Bild wie in der Gravidität (Küster 1911).

Über das Verhalten der Blutgerinnung in Menstruation, Gravidität und Puerperium kann man heute, wenn man alles zusammen nimmt, vielleicht folgendes sagen:

Die Blutgerinnungszeit erfährt zu keiner Zeit des weiblichen Lebens eine konstante Veränderung, wenn es auch in einem bald größeren, bald kleineren Prozentsatz der Fälle Differenzen gibt, die nach oben und nach unten über die Norm hinausgehen.

Über die Beziehungen, die zwischen Ovarialfunktion und Blutgerinnungszeit bestehen, läßt sich Näheres zurzeit nicht sagen, vielmehr stehen hier widersprechende Untersuchungsresultate nebeneinander.

Über das Ferment wissen wir bei diesen Zuständen ebensowenig wie auch sonst.

Das Fibrinogen ist während der Schwangerschaft in einem Teil der Fälle in geringem Maße vermehrt, besonders gegen Ende der Gravidität.

Der Kalkgehalt des Blutes steigt im Laufe der Schwangerschaft.

Pathologie der Blutgerinnung.

Innere Medizin.

Infektionskrankheiten.

Als Beispiel der Bewertung, die die Fibringerinnung in der Zeit der Dyskrasien fand, mag ein Zitat aus Virchows Zellularpathologie (1862), aus dem die neue Zeit schon wetterleuchtet, genügen:

„Einer der flüssigen Stoffe des Blutes, das Fibrin, hat häufig als ein morphologischer oder doch als fester Bestandteil des Blutes gegolten.

weil er vermöge seiner Gerinnbarkeit sehr bald, nachdem das Blut aus dem lebenden Körper entfernt ist, eine sichtbare Form annimmt. Diese Art der Auffassung ist auch in der neueren Zeit vielfach in der Praxis festgehalten worden, wie sie denn traditionell in der Medizin immer bestanden hat, insofern fibrinarmes Blut als dissolutes betrachtet wurde, und man die Qualität des Blutes nicht bloß nach den Blutkörperchen, sondern häufig noch viel bestimmter nach dem Fibringehalt zu taxieren pflegte.

Besonders bei entzündlichen Erkrankungen der Respirationsorgane kommt es vor, daß das Blut der Venaesektion auffallend langsam gerinnt, es kommt dann zu einer Bildung von Speckhaut (Corium pleuriticum, Crusta phlogistica). Von dieser häufigeren Erscheinung, wie sie sich bei der gewöhnlichen Krustenbildung der entzündlichen Blutmasse findet, zeigen sich nun allmähliche Übergänge zu einer immer längeren Dauer des Flüssigbleibens. So beobachtete Polli bei einem an Pneumonie leidenden rüstigen Manne im Sommer, zu einer Zeit, die nicht gerade die äußeren Bedingungen für die Verlangsamung der Gerinnung darbietet, daß das Aderlaßblut 8 Tage gebrauchte, ehe es anfing zu gerinnen und erst nach 14 Tagen vollständig geronnen war." Virchow sieht in solchen Beobachtungen einen Hinweis darauf, daß das Respirationsgeschäft einen bestimmten Einfluß auf das Vorkommen oder Nicht-Vorkommen der fibrinogenen Substanz, deren Existenz er nach seinen Beobachtungen, die wir früher schon anführten, mutmaßte, haben müsse.

Neben dem gewöhnlichen schnell gerinnenden Stoffe findet sich besonders in den Fällen, wo die direkte Analyse eine Vermehrung des Faserstoffes (Hyperinose, Franz Simon) ergibt, ein langsamer gerinnender, wie man ihn in der Lymphe sonst beobachtet. Das deutet nach Virchows Meinung darauf hin, daß die Stoffe, die bei hyperinotischen Zuständen, wie z. B. der Pneumonie und Pleuritis, gefunden werden, nicht ein Produkt innerer Umsetzungen des Blutes, also Ausdruck einer Dyskrasie, sondern erst durch den Lymphstrom dem Blute zugeführt sind, als Produkt jener Organe, von denen die Lymphgefäße herkommen.

Man sieht, wie Virchow versucht, auch hier an Stelle der dyskrasischen Vorstellungen die cellularen zu setzen.

Zur Ergänzung mögen noch einige Angaben, die ich Andral und Gavarret entnehme, angeführt werden. Diese Autoren teilen die fieberhaften Erkrankungen nach der Menge des bei der Gerinnung abgeschiedenen Fibrins in Pyrexien und Phlegmasien ein, die erste Gruppe mit normaler oder verminderter Fibrinmenge — Typhus, Scharlach, Masern, Variola, Malaria in sich schließend — die zweite mit Vermehrung des Fibrins, wie Pneumonie, Gelenkrheumatismus, Phlegmonen, Entzündungen der Schleimhäute der Atmungsorgane und des Bauchfells. Zur Diagnose der Phlegmasia genügt den Autoren im allgemeinen die einfache Tatsache der Bildung einer Crusta phlogistica, doch liegen auch eine ganze Anzahl von Gewichtsbestimmungen des ausgeschiedenen Fibrins vor, die im Mittel bei gesunden Menschen 0,1 bis 0,4 Proz. als

Fibrinwert ergaben. Bei einer Pneumonie bestimmten Andral und Gavarett die Fibrinmenge dagegen auf 1 Proz.! — eine sehr beträchtliche Zunahme.

Diese älteren Angaben haben spätere Untersucher bestätigen können. So stellte auch Berggrün eine Vermehrung des Fibrins bei Pneumonie, Pleuritis, Tuberkulose und Gelenkrheumatismus fest, Lackschewitz bei Pneumonie.

Auch das Tierexperiment gab dementsprechende Versuchsresultate. Langstein und Mayer fanden, daß die Fibrinogenmenge des Plasmas normalerweise schon Schwankungen unterworfen ist, die unter pathologischen Verhältnissen, speziell unter dem Einfluß bakterieller Produkte, erheblich größer werden können. Die größte Vermehrung erfährt die Fibrinogenmenge bei Injektion mit Pneumokokken und Streptrokokken, während die Resultate der Impfung mit anderen Infektionserregern nicht eindeutig waren. So zeigten die Tiere bei der Infektion mit Typhus die gleichen Schwankungen wie normale Tiere. Auch Cholera, Dysenterie, Schweinerotlaufinfektion bewirken keine Änderungen des Fibrinogenwertes, der für je 12 ccm Oxalatplasma auf 0,0145 bis 0,0321 bestimmt wurde, während die Menge bei Streptokokkeninfektion 0,0723, bei Pneumokokkenimpfung sogar 0,0958 bis 0,1232 in 12 ccm Oxalatplasma betrug.

Addis (1910) fand eine Änderung der Koagulationszeit bei Infektionskrankheiten nur dann, wenn Keime im Blute kreisen; bei Pneumokokkeninfektion fand er bald Beschleunigung, bald Verzögerung, bei Typhus Beschleunigung, Verzögerung bei Staphylokokkeninfektionen. Weiß (1910, Methode Wright II), gibt an, bei Akne, Furunculosis, akuter Nephritis eine Verzögerung der Gerinnung festgestellt zu haben. Bei Tuberkulose sah Grau eine Beschleunigung der Blutgerinnung nach Tuberkulineinspritzung.

Untersuchungen über den Calciumgehalt des Blutes bei verschiedenen Erkrankungen ergaben Pfeiffer sehr wechselnde Ergebnisse, aus denen etwas Einheitliches nicht herausgefunden werden konnte.

Koßler und Pfeiffer kamen mit einer exakten Methode zu einer der alten Einteilung in Hyperinosen (Fibrinvermehrung) und Hypinosen (Fibrinverminderung) ganz entsprechenden Gruppierung von Krankheiten; normale Werte fanden sie bei Typhus, Malaria, Sepsis ohne lokale Eiterherde, Nephritis (Urämie), höhere Werte wiesen Pneumonie, Gelenkrheumatismus, Erysipel, Scharlach, Peritonitis auf. Die höchsten Zahlen erreichten sechs Pneumoniekranke. Auch Kroesing (1912) (Methode Lewinsky) bestimmte bei Sepsis, Polyarthritis, Pneumonie, Myelitis hohe Fibrinogenwerte, beim Typhus dagegen keine auffallenden Abweichungen von der Norm.

Andere innere Krankheiten.

Die Entziehung von Nahrung oder von Blut (Tierversuche) hat auf die Fibrinmenge des Blutes einen nachweisbaren Einfluß derart, daß unter der Wirkung ungenügender Ernährung der Fibrinogen-Eu-

globulin-Anteil des Bluteiweißes zunimmt, daß dagegen nach wiederholten Aderlässen die Fibrinogenmenge abnimmt. Der Untersucher, Githens, schließt daraus, daß das Fibrinogen vom Körper zwar langsamer verbraucht, aber auch schwerer ersetzt wird, als die übrigen Eiweißkörper des Blutes.

Im Gegensatz zu Addis, der angibt, daß bei „Blutkrankheiten“ trotz hochgradiger morphologischer, physikalischer und chemischer Veränderungen die Gerinnungszeit normal bleiben kann, berichtet Weiß (Methode Wright II) über Verzögerung bei Purpura haemorrhagica, Skorbut, Peliosis rheumatica, Chlorose; bei schwerer Anämie und Leukämie dagegen Beschleunigung. Hartmann (Methode Bürker) vermißte bei chronisch Blutarmen eine Verkürzung der Gerinnungszeit, Grawitz behauptet, daß Kachexien aller Art, bei Karzinomen sowohl wie bei Tuberkulose, zur Vermehrung sowohl des Faserstoffgehaltes als des Wassers im Blute führen, Weiß sah dabei Beschleunigung der Koagulation.

Bei weitem die meisten Untersuchungen und Berichte finden sich über die Hämophilie. Die Schwierigkeit für alle Arbeiten aus dem Kapitel der Hämophilie liegt in der unbestreitbaren Tatsache, daß für die Diagnose dieser Erkrankung kein einziges sicheres Symptom, kein sicherer Untersuchungsbefund angegeben werden kann, so daß, was man im Einzelfalle zwar nicht nachweisen kann, was sich aber als ebenso bestimmtes, wie unbehagliches Gefühl beim Lesen der Kasuistik häufig aufdrängt, vielfach nicht zusammengehörende Blutungen verschiedener Provenienz unter der Rubrik Hämophilie gebucht werden.

Das Symptomenbild der Hämophilie wird durch die Blutung, die „Neigung zu Blutungen“ beherrscht, andererseits aber behauptet niemand, daß jede Neigung zu Blutungen gleichbedeutend mit Hämophilie sei. Die Unklarheiten sind dadurch, daß eine spontane, erworbene Hämophilie neben der hereditären, die doch wenigstens eine charakteristische Anamnese hatte, heute anerkannt wird, nur noch größer geworden. Ich muß also meine Aufgabe darauf beschränken, kurz zu referieren, was an positiven Befunden bei Blutungen, die die Beobachter auf Hämophilie zurückführten, zurzeit bekannt ist. Wir sahen schon, daß der Fibringehalt bei der spontan erfolgten Gerinnung des hämophilen Blutes von der Norm nicht abweichend gefunden wurde, andererseits war die Verlängerung der Gerinnungszeit den meisten Untersuchern aufgefallen, wenn auch die Angaben verschieden lauten (Sahli).

Sahli (1905) fand nun bei zwei Blutern die merkwürdige Tatsache, daß die Gerinnungszeit in der blutungsfreien Zeit deutlich länger war als sonst, während sie zur Zeit der Blutungen sich erheblich verminderte, eine Beobachtung, die inzwischen auch von Falta und Trembur bestätigt wurde. — Der weitere Gedankengang von Sahli ist nun folgender: „Wenn, was a priori nicht unwahrscheinlich erscheint, die Verhältnisse der Blutgerinnung mit der langen Dauer der hämophilen Blutungen etwas zu tun haben, so kann dies nur in doppelter Weise der Fall sein, es kann sich entweder um die Bildung zu wenig

fester Gerinnsel oder aber um eine zu langsame Gerinnung handeln. Es genügt nicht, daß Blutgerinnsel gebildet werden, es kommt dabei vielmehr an auf die quantitativen Verhältnisse in betreff der Fibrinmenge resp. der von ihr abhängenden Festigkeit des Gerinnsels und in betreff der Gerinnungsgeschwindigkeit."

„Die Fortdauer der hämophilen Blutung trotz hochgradiger Beschleunigung der Gerinnung des aus der blutenden Wunde gewonnenen Blutes kann nur auf die abnorme Qualität der lädierten Gefäßwandungen der blutenden Gefäße zurückgeführt werden, die ungenügende Mengen der Substanzen liefern, die bei der normalen Fibrinfermentation und Thrombenbildung in den Gefäßwandungen lokal in Wirkung treten sollten."

„Die Gerinnungsverlangsamung erklärt die lange Dauer der Blutungen nicht, da sie eine Eigenschaft bloß des extravasculären Blutes ist und zur Blutstillung das Blut im Innern der Gefäße gerinnen muß."

Wir haben für die Diagnose und das Verständnis vom Wesen der Hämophilie dadurch leider nicht viel gewonnen, wissen aber wenigstens, daß das Verhalten der Blutgerinnungszeiten in dem gleichen Falle ein wechselndes sein kann, es steht noch dahin, ob das in jedem Falle zutrifft; sollte sich das bestätigen, so wäre dieser Wechsel das Konstanteste im Symptomenbilde der Hämophilie, vielleicht sogar etwas ihr Eigentümliches.

Eine nähere Feststellung der Substanzen, die bei der Gerinnung des hämophilen Blutes fehlen, versuchten in einem Falle aus der bekannten, seit 1827 in Beobachtung stehenden Bluterfamilie Mampel aus Kirchheim bei Heidelberg, Morawitz und Lossen (1908). Sie stellten fest, daß sowohl bei dem reinen Blute als nach dem Zusatz von Chlorcalcium und Hirudin die Gerinnungszeit sehr stark verlängert war, während auf Zusatz von Nierenpreßsaft — Thrombokinase nach Morawitz — sofort ganz ebenso wie bei normalem Blute Gerinnung eintrat. Die Autoren schließen daraus, daß eben der Mangel an Thrombokinase das sei, was die langsame Gerinnung des hämophilen Blutes verschuldet. Gerinnungshemmende Substanzen waren nicht nachweisbar. — Zu diesen Feststellungen kommen noch einige neueren Datums hinzu. So sagt Addis 1910, daß der Fibrinogenwert bei Hämophilie dem normalen entspricht, daß auch Calciummangel nicht die Ursache der Gerinnungsverzögerung, die er als einzig konstanten Befund der Hämophilie hinstellt, sein könne, da Calciumzusatz zum Blute keine Beschleunigung der Gerinnung bewirkt, daß ferner Thrombokinase, die Morawitz und Lossen vermißten, vorhanden sei. Wahrscheinlich handelt es sich um das Fehlen eines Körpers, der normalerweise Thrombin bildet, und zwar fehlt dieser Körper infolge von Anomalien der Blutzellen und Gefäßendothelien.

Vogel stellte in einem schweren Falle erworbener Hämophilie mit einer Gerinnungszeit von 88 Minuten fest, daß in vitro der Zusatz von Glykokoll zum Blute eine leichte Beschleunigung der Gerinnung hervorrief, Leucin und Alanin sich indifferent verhielten, Kochsalz verzögernd

wirkte, frisches Kaninchenserum und Organextrakte eine sehr erhebliche Beschleunigung verursachten. Interessant ist noch die Feststellung, daß von drei Brüdern des Kranken zwei normale Gerinnungszeit zeigten, der dritte dagegen Verzögerung ohne irgendwelche klinischen Symptome.

Endlich stammt aus der Nolfschen Schule die Angabe, daß bei der Hämophilie im Blute ein Mangel von Thrombogen — einem der drei Bildner des Fibrins — nachweisbar, daß ferner die Thrombozymproduktion seitens der Gefäßwand ungenügend sei, während die Menge des Antithrombins nicht gesteigert ist; man bemerkt die Parallelen zu den Anschauungen von Sahli, Morawitz und Lossen — wie denn auch Nolf als letzte Ursache der Hämophilie eine anatomische und funktionelle Minderwertigkeit der Gefäßwand annimmt.

Auf die therapeutischen Konsequenzen dieser Theorie und ihre Erfolge kommen wir im nächsten Teile zu sprechen; nur sei schon hier bemerkt, daß sie recht zuversichtlich lauten.

Pagnier erhob in einem Falle von Purpurablutungen den Befund, daß die Zahl der Blutplättchen vermindert war und hält diese Verminderung für die Ursache der Gerinnungsverzögerung. Bei der Serumkrankheit fand von den Velden eine starke Hemmung der Koagulation, in Übereinstimmung mit den Beobachtungen am Tier während des anaphylaktischen Choks, eine Erscheinung, für die Nolf eine Vermehrung des Antithrombins verantwortlich macht. Perugia (1908) (Methode Ciuffini?) machte die Entdeckung, daß bei 36 Epileptikern die Gerinnungsfähigkeit in allen Fällen herabgesetzt war, während bei 20 gesunden Bediensteten die Methode normale Werte ergab. Es gelang, durch Calciumgaben die Gerinnungszeit zur Norm zu bringen; doch wurde die Zahl der epileptischen Anfälle durch die Modifikation der Blutgerinnung nicht beeinflußt. Der Autor ist der Meinung, daß sowohl die Krämpfe als die Verminderung der Gerinnungsfähigkeit beide gleicherweise die Folge einer im Nervensystem liegenden gemeinsamen Ursache seien. Es würde damit unter die die Blutgerinnung beeinflussenden Faktoren auch das Zentralnervensystem treten, so daß wir unter den die Blutgerinnung regulierenden Zentren kein Organsystem mehr vermissen.

Verzögerung der Gerinnung wird für allerlei mit Krampfzuständen einhergehende Erkrankungen — wie Eklampsie, Tetanie, Chorea auch von Weiß (1910, Methode Wright II) angegeben. Derselbe Autor fand Verzögerung auch bei Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion; auf diesem Gebiete haben über die Erkrankungen der Schilddrüse Kottmann und Lidsky mit der Methode Vierordt und dem Koagulationsviscosimeter, wohl dem exaktesten aller zurzeit verfügbaren Instrumente zur Bestimmung des Ablaufes der Koagulation, interessante Beiträge geliefert. Sie fanden in 37 Fällen von Basedowscher Krankheit 29 mal eine Verlangsamung, 6 mal eine Beschleunigung der Gerinnung; das letzere nur bei ganz schweren Fällen. Nach der Operation des Struma wurde die Gerinnungszeit normal. Hand in Hand mit der

Verzögerung der Gerinnung ging schwache Koagulumbildung, und die Autoren halten sich für berechtigt, diese beiden Symptome als kennzeichnend für Basedow zu erklären. Verfütterung, subcutane und intravenöse Einführung von Schilddrüse hat Gerinnungsverzögerung zur Folge. Bei Cachexia strumipriva bzw. Hypothyreoidismus findet sich Gerinnungsbeschleunigung.

In einem Falle von Tetanie beobachteten die Autoren Verzögerung der Gerinnung (wie auch Weiß angibt) mit starker Gerinnselbildung, ein parathyreoidektomierter Hund zeigte dieselben Symptome.

Die Fibrinmenge ist bei Basedow-Kranken beträchtlich vermindert, bei Myxödem erheblich erhöht.

Nach Kocher ist das Verhalten der Blutgerinnungszeit charakteristisch für die Schilddrüsenfunktion und zwar derart, daß die Hyperfunktion Verzögerung, die Hypofunktion dagegen Beschleunigung der Blutgerinnung im Gefolge hat; beim Basedow Cessatio mensium, bei Athyreosis dagegen stets Menorrhagien.

Die Kottmannschen Schlüsse konnte Schlößmann (1913) nicht ganz bestätigen. „Übereinstimmend fand sich nur das Eine: bei ausgeprägtem, schwerem Basedow zeigte die Blutgerinnung meist eine unverkennbare Neigung zur Verlangsamung, wenn sich diese auch vielfach eng an die oberen Grenzen des Normalen hielt. Ebenso ergab in dem einen Fall von Kretinismus die Gerinnungsbestimmung eine einwandfreie Beschleunigung. Dagegen versagte die Gerinnungsdiagnose in allen Fällen von Thyreotoxikosen, die auch klinisch unklar waren. Die Gerinnungszeit fiel hier, bei streng kritischer Beobachtung, ausnahmslos in die Grenzen des Normalen!“ Es mag das darin seinen Grund haben, daß ein stärkeres Maß von Dysfunktion der Schilddrüse erforderlich ist, um eine Störung der Blutgerinnung zu verursachen (Methode Bürker II).

Immerhin scheint durch diese Ergebnisse einwandfrei der große Einfluß, den die Schilddrüse und Nebenschilddrüse auf die Blutgerinnungszeit haben, festgestellt.

Über die Bedeutung der anderen Organe, denen man innere Sekretion zuschreibt, haben wir systematische Untersuchungen nur für die Ovarien, die, wie wir schon angeführt haben, zurzeit noch nicht abgeschlossen sind und noch zur Diskussion stehen (S. 696).

Vielleicht kann man mit einem gewissen Recht zu den Störungen der inneren Sekretion auch schwere Funktionsstörungen der Leber rechnen, jedenfalls zunächst in den Fällen, in denen kein Ikterus besteht; es wird da von Kauders z. B. ein Fall erwähnt, bei dem im Gefolge einer schweren Leberschädigung eine Hemmung der Gerinnungsfähigkeit zur Beobachtung kam; ich erinnere in diesem Zusammenhang an die schon angeführten Angaben von Doyon, Morel und Kareff, die im Anschluß an Obliteration der Leberarterie Verschwinden des Fibrinogens und damit Ungerinnbarkeit des Blutes auftreten sahen.

Untersuchungen über die Verhältnisse der Blutgerinnung bei Ikterischen, die wegen der von den Operateuren so gefürchteten

Blutungen besondere Beachtung verdienen, verdanken wir Morawitz und Bierich (1907). Durchaus nicht jeder Ikterische, auch nicht die gerade besonders schwer Ikterischen, zeigt eine Verlängerung der Blutgerinnungszeit, bei einer gewissen Anzahl dagegen ist eine deutliche Verlängerung zu bemerken. Mangel an Fibrinogen ist die Ursache dieser Verzögerung der Gerinnung nicht, denn die schließlich gebildeten Gerinnsel waren fest und zähe; fibrinolytische Vorgänge sind nicht nachweisbar, es bleibt also nichts anderes übrig, als die Annahme, daß entweder nicht genügend Ferment produziert oder aber das produzierte Ferment durch abnorm reichliche Antikörper inaktiviert werde.

Ursache dieser Störung können nicht, wie man von vornherein anzunehmen geneigt sein könnte, die im Blute kreisenden Gallensäuren sein, denn diese sind zwar in vitro imstande, die Blutgerinnung zu verhindern, jedoch ist die dazu erforderliche Konzentration weit höher, als sie selbst beim stärksten Ikterus im Blutplasma jemals gefunden wird.

Weil beobachtete einen Fall von Cholämie mit starken Menorrhagien und sehr verlängerter Gerinnungszeit des Blutes. Er will bei solchen Menorrhagien ohne örtlichen Befund stets mangelhafte Funktion der Leber gefunden haben. Schlößmann meint, daß bei ikterischen und cholämischen Kranken die Verlängerung der Gerinnungszeit um ein Drittel des Normalen die Operationsprognose schon recht bedenklich gestalte. „Gewöhnlich sind dann schon Herzmuskelentartungen und stark verminderte allgemeine Widerstandskraft vorhanden. Bei einer Gerinnungsverzögerung über die Hälfte des Normalen tritt zu dieser schlechten Allgemeinprognose noch die Gefahr cholämischer Nachblutungen im Operationsgebiet in bedrohlichster Weise hinzu.“ Weiß berichtet im Gegensatz zu den erwähnten Autoren von Beschleunigung der Gerinnung bei Icterus catarrhalis.

Zwischen Blutgerinnungszeit und Nierenfunktion fanden Bachrach und Fittinger 1910 (eigene Methode) einen gesetzmäßigen Parallelismus derart, daß einer Zunahme des kryoskopischen Index um 7/100° C eine Zunahme des NaCl im Blute um 0,001 g und eine Verzögerung der Gerinnungszeit um 20 Sekunden entsprach.

z. B. $\delta = 0{,}55$: NaCl 0,36 Proz.: G.-Z. 2′ 30″
$\delta = 0{,}71$: NaCl 0,72 Proz.: G.-Z. 3′ 22″

Weiß fand bei akuter Nephritis und Urämie Verzögerung, bei chronischer Nephritis sowohl normale Werte, als Beschleunigung.

Chirurgie und Gynäkologie.

Ich möchte diese beiden operativen Fächer aus praktischen Gründen, um Wiederholungen zu vermeiden, zusammen abhandeln.

Es kommen in Frage

1. der Einfluß der Blutverluste bei Operationen auf die Gerinnungsfähigkeit,

2. die Beziehungen zwischen Verringerung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes vor der Operation und Blutverlusten bei den Operationen,

3. die Beziehungen der Thrombose zur Blutgerinnung,
4. Uterusblutungen und Blutgerinnung,
5. das Verhalten der Gerinnung bei Tumoren.

1. Wir wissen aus dem Tierexperiment, daß große Aderlässe die Fibrinogenmenge im Blute vermindern (Githens). Schwab 1906 (Methode: hängender Tropfen) fand bei drei Frauen nach blutigen Carcinomoperationen eine Verlängerung der Gerinnungszeit, Hartmann (Methode Bürker II) stellte nach langdauernden, blutigen Operationen eine Verkürzung fest, die meist schon nach 24 Stunden nicht mehr nachweisbar war. Diese Verkürzung ist seiner Meinung nach lediglich durch den Blutverlust bedingt; alle anderen Faktoren, die einer exakten Untersuchung zugänglich waren, wie Einfluß von Alter, Tageszeit der Blutentnahme, Menstruation, Gravidität, Nahrungsaufnahme bewirkten keine mit der Methode wahrnehmbaren Änderungen. Ebenso berichtet Addis 1910, daß hochgradige Blutungen Verkürzung der Gerinnungszeit zur Folge haben, während mäßige Verluste keinen Einfluß in dieser Richtung erkennen lassen.

Ich darf hier ferner noch auf das im folgenden Abschnitt über die Blutgerinnung nach großen Blutverlusten bei Geburten Gesagte verweisen. Die letzteren nehmen den operativen Blutverlusten gegenüber eine gewisse Ausnahmestellung ein, indem sie wohl häufiger ohne Narkose erfolgen als die ersteren; es ist damit das Moment der Narkose, dessen wir sogleich noch gedenken werden, in diesen Fällen ausgeschaltet, während man bei den Operationsblutungen nur schwer sagen kann, was auf Schuld des einen oder des anderen Faktors zu setzen ist.

2. Denk und Hellmann 1909 (Methode Wright II) glauben die Beobachtung gemacht zu haben, daß in allen Fällen, die eine Verlängerung der Gerinnungszeit vor der Operation zeigten, der Blutverlust bei der Operation stärker gewesen sei, als gewöhnlich; eine Angabe, die im Widerspruch steht zu Beobachtungen geburtshilflicher Art von Rosenfeld, die mit derselben Methodik angestellt wurden und nachher erwähnt werden. Die II. gynäkologische Klinik in München hat diese Untersuchungen systematisch vor jeder Operation fortgesetzt und gibt bei Verzögerung so lange Calcium lacticum, bis die Gerinnungszeit normal wird. In einem Falle von tagelanger Nachblutung aus Scheide und Bauchwunde nach abdominaler Radikaloperation fand sich eine starke Verzögerung der Gerinnungszeit, zwei Myome, die vor der Operation Verzögerung zeigten und mit Calcium lacticum vorbehandelt waren, bluteten nicht nach (Albrecht). In diesem Zusammenhang sind weiter beachtenswert die Angaben von Schlößmann, daß die bei vorgeschrittenem Basedow vorhandene Gerinnungsverlangsamung keine gesteigerte Blutungsgefahr bei der Operation bedingt, wie man annehmen könnte. Nur ziehe ich aus dieser, wie mir scheint, wichtigen Beobachtung nicht den Schluß, daß eben diese thyreotoxischen Gerinnungsverschiebungen „recht zahmer Natur sind“ (Schlößmann), sondern im Einklang mit allen übrigen klinischen Resultaten den, daß Blutgerinnung und Blut-

stillung nicht in dem engen Verhältnis zueinander stehen, als man bisher immer angenommen hat.

Bezüglich der Angaben Schlößmanns über die Verhältnisse bei Cholämie verweise ich auf den Abschnitt Innere Medizin (S. 705).

3. Wir kommen nun zur Frage, ob und welche Beziehungen zwischen Blutgerinnung und Thrombose nachweisbar sind, eine Frage, die angesichts der Häufigkeit und Bedeutung von Thrombose und Embolie hohes Interesse beanspruchen darf.

Schwab 1906 (Methode: hängender Tropfen) fand bei bestehender Thrombose eine Verlängerung der Blutgerinnungszeit auf $5^1/_2$ und 6 Minuten, gegen den Durchschnitt von 5 Minuten, den er sonst bekam. Dieses Ergebnis ist bisher nicht wieder gefunden worden und steht ganz allein.

Wir kennen aus mikroskopischen Untersuchungen von Mulzer Veränderungen in den subpleural gelegenen Lungengefäßen, die Mulzer als intravitale Gerinnungen und Thrombosen anspricht und die er nach Äther und Chloroformnarkosen regelmäßig beobachten konnte (Tierversuche). Über die Gerinnbarkeit des Blutes nach der Narkose kam Mulzer nicht zu einem sicheren Ergebnis, nur schien es als ob Blut aus der Carotis nach der Narkose etwas schneller gerinnt als vorher.

Quantitative Untersuchungen für diese Frage des Narkoseneinflusses gibt es nicht; ich verfüge über eine zufällige Beobachtung (l. c. S. 82), wo nach einer Äthernarkose von langer Dauer — ohne Operation — auffallend hohe Ferment- und Fibrinogenwerte festgestellt wurden. Man kann natürlich mit solch einer Einzelbeobachtung nichts weiter tun, als sie vorläufig festlegen.

Die positiven Unterlagen für die Frage, wie sich die Blutgerinnungszeit bei Thrombose verhält, sind, wie wir sehen, recht dürftig, keinesfalls rechtfertigen sie das von Mendel 1906 aufgestellte Krankheitsbild mit dem klangvollen Namen Thrombophilie; denn wir haben keinen Anhalt für die Vorstellung, daß bei der Thrombose eine vermehrte Gerinnungsfähigkeit des Blutes vorhanden sei, wie Mendel voraussetzte.

Es ist hier nicht der Ort, auf die modernen Anschauungen vom Wesen der Thrombose einzugehen, wie sie in den Referaten von Beck, Aschoff, Krönig, de la Camp auf der Versammlung der Naturforscher und Ärzte in Karlsruhe zum Ausdruck kamen, wie sie in den Arbeiten der Aschoff-Schüler Zurhellen u. a. niedergelegt sind; doch darf das Eine nicht unerwähnt bleiben, daß die Blutgerinnung primär dabei eine Rolle nicht zu spielen scheint, daß vielmehr im Beginn der Thrombenbildung eine Ablagerung von Blutplättchen — eine echte Thrombose also im engeren Sinne des Wortes — stattfindet, während Gerinnungsvorgänge, Abscheidung von Fibrin, erst später in dem schon fertigen Blutplättchenthrombus erfolgen, wie das auch durch die jüngsten Versuche von Hanser bestätigt wird, der beim Kaninchen bei einfacher Ligatur der Gefäßwand und Ätzung einen Thrombus, bei doppelseitiger Ligatur dagegen, d. h. also dann, wenn das Blut ganz aus dem Kreislauf ausgeschaltet, dem Untergange nahe ist, Gerinnung sah. Das macht

es verständlich, warum es bisher nicht gelingen wollte, Veränderungen der Gerinnungszeit bei Thrombose nachzuweisen, das macht auch prophylaktische Versuche mit gerinnungshemmenden Mitteln, von denen noch zu reden ist, aussichtslos; es müßte denn sein, was nicht ausgeschlossen ist, daß diese Mittel auch die Klebefähigkeit der Blutplättchen vermindern oder aufheben könnten.

Veränderungen der Fibrinogen- und Fermentwerte bei Thrombosen konnte ich selbst nicht finden, andere Untersuchungen darüber fehlen. —

4. Wir betrachten nunmehr die Beziehungen zwischen Uterusblutungen und Blutgerinnung.

Uterusblutungen pathologischen Charakters sind Symptome, welche dem Gynäkologen täglich vorkommen. Häufig genug gelingt es, eine der ja genügend bekannten Ursachen dafür aufzufinden, wie Carcinom der Cervix oder des Corpus, Myom, Adnexerkrankungen neoplastischer oder entzündlicher Art, Veränderungen des Endometriums, des Myometriums, Arteriosklerose der uterinen Gefäße.

Während bei den Tumorbildungen der Cervix und des Corpus der Anlaß zu Blutungen handgreiflich und ohne weiteres einzusehen ist, müssen wir zur Erklärung der Blutung bei den Adnexerkrankungen unsere Zuflucht zu den Hypothesen von den reflektorischen Beziehungen nehmen, denen in der neueren Zeit die Lehre von der inneren Sekretion der Ovarien (Born, L. Fraenkel) energisch und erfolgreich Konkurrenz macht.

Für die Blutungen bei Myomen glaubt Dienst eine Erklärung in dem reichlichen Antithrombingehalt der Uterusschleimhaut zu finden; im strömenden Blute dagegen soll merkwürdigerweise das Fibrinogen vermehrt sein. Der gelegentliche Erfolg der Abrasio mucosae bei Myomblutungen erklärt sich nach dieser Vorstellung durch Beseitigung der Antithrombinquelle in der Uterusmucosa.

Außer den Fällen von Uterusblutungen, in denen es gelingt, durch sorgfältige, alle Möglichkeiten in Anschlag bringende Untersuchung die Quelle der Blutungen festzustellen, gibt es noch andere Uterusblutungen, die sich in keiner dieser Abteilungen unterbringen lassen; ich erinnere an den schon erwähnten Fall von Menorrhagien bei Cholämie (Weil).

L. Fraenkel und Böhm haben den Nachweis versucht, daß die Hämophilie beim Weibe, die im allgemeinen als sehr selten angesehen wird, relativ häufig beobachtet werden könne und berichten über eine nicht kleine Zahl von Fällen, welche sie der Hämophilie zurechnen. Nach dem, was in den Einführungssätzen zum Abschnitt über Hämophilie gesagt ist, kann ich wohl an dieser Stelle auf Wiederholungen verzichten; solange wir kein sicheres Zeichen der Hämophilie besitzen, werden die Diskussionen auf dem Gebiete fruchtlose Wortstreitereien bleiben. — Eine Besonderheit vor allen andern Fällen von Hämophilie kommt jedenfalls den meisten der Fraenkel-Böhmschen Fälle zu, das ist die Beschränkung der Blutungen auf den Uterus, während die Blutverluste aus Verletzungen nicht größer sind als bei gesunden Menschen.

Vielleicht bringen uns die Versuche von Schickele, der in dem Preßsaft aus solchen Uteris und den dazu gehörigen Ovarien stark gerinnungshemmende Substanzen nachwies, dem Verständnis solcher „lokalen Hämophilie näher“.

Interessante Angaben, die alle Beachtung verdienen, machte vor kurzem Sehrt, der in 20 Fällen von sog. Metropathia haemorrhagica, 14 Fällen von Uterusblutungen bei gynäkologischen Erkrankungen Blutuntersuchungen vornahm. Er fand in 19 der 20 Fälle eine Beschleunigung der Blutgerinnung (Methode Schultz), 13 mal z. T. hochgradige Lymphocytose, ein Syndrom, das, wie schon erwähnt wurde, den Zuständen der Hypofunktion der Schilddrüse eigentümlich ist. Sollte sich dieser auffallende Befund auch mit anderen Methoden bestätigen — die Methode Schultz ist die jüngste im Reigen der Blutgerinnungszeitmethoden —, so wäre Sehrts Vermutung, daß es sich bei manchen Fällen von Metropathia haemorrhagica um abortive Formen des Myxödems handele, therapeutisch von großem Werte, wenn auch über den Grund der Blutungen gerade aus der Uterusschleimhaut damit keine Aufklärung gewonnen wird; auch beim Myxödem, sowohl dem spontan auftretenden als dem postoperativen, wissen wir eben nur aus der Statistik, daß Menstruationsstörungen und Menorrhagien verhältnismäßig häufig sein sollen, über den inneren Zusammenhang zwischen beiden Zuständen wissen wir auch da nichts. Vereinzelte Beobachtungen von Heilung hartnäckiger Uterusblutungen durch Thyreoidin (Perlese) passen sich der Vorstellungsreihe an.

Eines darf nicht außer acht gelassen werden, daß nämlich die Lymphocytenzahlen durchaus nicht allein von der Funktion der Schilddrüse abhängig sind, sondern von zahlreichen Organen innerer Sekretion beeinflußt werden, so z. B., wie erst kürzlich wieder Heimann zeigte, auch von Thymus und Ovarium, und zwar in dem Sinne, daß Entfernung der Ovarien beim Kaninchen eine Steigerung der Lymphocytenwerte, Entfernung der Thymus einen Abfall erzeugt.

Im Gegensatz zu Sehrt gibt Ebeler bei Uterusblutungen verschiedener Ursachen, Myom, Adnexitis und ohne anatomischen Befund, konstant Gerinnungsverzögerung an.

Es ist zu vermuten, daß das Verhalten der Blutgerinnung vielleicht auch hier, wie bei den Schilddrüsenerkrankungen, wertvolle Aufklärungen zeitigen wird.

Ich habe bei einigen Fällen hartnäckiger Uterusblutungen Ferment- und Fibrinogenbestimmungen ausgeführt. Wegen der einzelnen Fälle verweise ich auf meine Habilitations-Schrift und begnüge mich hier anzuführen, daß, wie bei allen anderen Untersuchungen, auch hier die Fermentbestimmung sehr verschieden große Werte ergab. Ich habe schon in der Einleitung darauf hingewiesen, wie mannigfach die Ursachen dafür sein können. Jedenfalls wurde ein Fehlen von Ferment im Serum des geronnenen Blutes niemals festgestellt. In zwei Fällen war der Fibrinogenwert auffallend niedriger als sonst, doch habe ich Grund, anzunehmen, daß der Ausfall des Versuches nicht durch Mangel

an Fibrinogen, sondern eher durch hemmende Substanzen im Blute bedingt war.

In anderen Fällen schwerer Uterusblutungen ohne anatomischen Befund zeigten die Fibrinogenwerte dagegen gar keine Abweichungen von der Norm.

5. Die Träger maligner Tumoren zeigen nach Jaffé (1913) ein ganz eigentümliches Verhalten der Gerinnungsfähigkeit; 6 Carcinome wiesen etwa normale Zeiten der Gerinnung auf, 5 Sarkome dagegen hatten eine deutliche Verzögerung. Da diese Ergebnisse mit dem einwandfreien Koagulationsviscosimeter gewonnen sind, können sie wohl, wenn sie regelmäßig erhoben werden, differentialdiagnostisch bedeutungsvoll werden.

Tumor-Kachexie hat Verkürzung der Gerinnungszeit im Gefolge (Ebeler). Bei Tumoren verschiedener Art (Carcinom, Myom, Dermoid) fand Kroesing (1912) hohe Werte bei Fibrinogenbestimmung nach Lewinsky, ohne daß für die einzelnen Tumoren charakteristische Unterschiede bemerkt worden wären.

Pathologie der Geburtshilfe und der Neugeborenen.

Aus der Pathologie der Geburtshilfe sind es zwei große Kapitel, die in Beziehung zur Blutgerinnung Beachtung gefunden haben; es ist im wesentlichen das Thema der Nachgeburtsblutungen und dann das der Eklampsie und Schwangerschaftsniere.

Ähnlich, wie in der Chirurgie Denk und Hellmann, untersuchte Rosenfeld 1910 (Methode Wright II) die Beziehungen zwischen der Blutgerinnungszeit und den Blutverlusten bei der Geburt. Nur in drei Fällen unter hundert fand er eine geringe Verzögerung, doch war auch bei diesen drei Frauen der Blutverlust bei der Geburt nicht größer als im Durchschnitt. Rosenfeld ist daher der Meinung, daß die Blutgerinnung nur für die paranchymatösen, capillaren Blutungen Bedeutung habe, jedoch ohne Einfluß sei auf die Menge des Blutverlustes aus der Placentarstelle, eine Meinung, die auch von Neu und Kreis 1911 (Methode Wright II modifiziert) ausgesprochen wird. Auch Christea und Bianca Bienenfeld (1910) kamen zu der Überzeugung, daß die Postpartumblutungen mit der Gerinnungsfähigkeit des Blutes nichts zu tun haben.

Nur in einem bisher einzigen Falle von Verblutung nach der Geburt berichtet Ahlfeld über vollständiges Fehlen von Fibrinogen im Blute. Da der Fall unter dieser Deutung hier und da erwähnt wird, möchte ich gern ganz kurz auf ihn eingehen, da m. M. nach die Auslegung kaum zutreffend sein dürfte.

Eine 29jährige, im übrigen gesunde Schwangere, die vorher 3 Aborte durchgemacht hatte, bemerkte seit der 26. Schwangerschaftswoche leichte Blutungen; in der 31. Woche traten kräftige Wehen auf. $6^{15\,h}$ morgens erfolgte kurz nach dem Blasensprung die Geburt des Kindes, dem sogleich 400 ccm Blut nachfolgten; trotz Massage des Uterus bluteten noch weitere 600 ccm nach, weshalb nach 20 Min. die Placenta

exprimiert wurde. Der Gesamtblutverlust bis dahin betrug 1160 ccm. Trotzdem die Nachgeburt vollständig, der Uterus leer war und mit 10 m Gaze fest tamponiert wurde, erfolgte 3 Stunden p. p. der Tod. Da die dünne Beschaffenheit des Blutes auffiel, wurde 1 Liter Blut, das in sauberen graduierten Gefäßen aufgefangen worden war, dem physiologischen Institut zu Marburg zur Untersuchung übergeben; Fibrinogen wurde hier nicht gefunden, dagegen trat nach Zusatz von Fibrinogenlösung prompt Gerinnselbildung auf.

Damit erscheint zweifelfrei festgestellt, daß das Blut, das zur Untersuchung kam, kein Fibrinogen, wohl aber Ferment enthielt; offen bleibt die Frage, ob das Blut auch im Körper der Gebärenden dieselbe Eigenschaft gehabt hat. Wir sahen allerdings früher, daß es Zustände gibt, in denen das Blut sehr langsam gerinnt, ich erinnere an die von Virchow zitierten Beobachtungen — auffallend langsame Gerinnung bei Pneumonie, die aber gerade durch große Fibrinmengen ausgezeichnet ist —, davon kann hier nicht die Rede sein; — wir kennen auch Zustände, bei denen das Fibrinogen aus dem Blute verschwindet, wie bei dem Endstadium der subakuten Phosphorvergiftung beim Hunde oder schwere Leberinsuffizienzen, — auch das kommt hier nicht in Frage. Es scheint mir näher zu liegen, daran zu denken, daß vielleicht in der Zeit, bis das Blut zur Untersuchung kam, Veränderungen vor sich gegangen sein können, infolge deren das Fibrinogen verschwand. Es käme einmal in Frage, daß von dem geronnenen Blute nur ein Teil zur Untersuchung gekommen wäre, der flüssig war, während der Blutkuchen im Gefäß zurückblieb. Diese Möglichkeit erscheint nicht ausgeschlossen, wenn man bedenkt, daß doch immerhin lange Zeit verging, bis das Blut, nachdem es den Körper verlassen hatte, im physiologischen Institute zur Untersuchung kam. Eine Stütze für die Annahme, daß das Blut, solange es noch im Körper war, Fibrinogen enthalten habe, sehe ich in dem bei der Obduktion erhobenen Befunde von „Gerinnseln" in den spermatischen und paravaginalen Venen. Wenn das Blut im Körper Gerinnsel bilden konnte, so liegt die Vermutung nicht fern, daß es auch außerhalb des Körpers dazu imstande war. Ferner müßte die Möglichkeit sehr ausgiebiger Fibrinolyse in Betracht gezogen werden. Jedenfalls aber kann der Fall als Verblutung infolge primären Fibrinogen-Mangels nicht ohne weiteres geführt werden.

Auffallend und ungeklärt ist die Beobachtung von Ebeler, daß bei Blutungen infolge von Abort mit großer Konstanz eine Verlängerung der Gerinnungszeit vorhanden sei, normale Zeiten bei Blutungen kurz vor der Geburt infolge Placenta praevia, bei Extrauteringravidität eine Verzögerung, mit Ausnahme eines Falles mit sehr starkem Blutverluste, der, wie wir das von großen Blutungen anderer Quelle wissen, eine merkliche Beschleunigung aufwies, wie das auch Ebeler nach reichlichem Postpartum-Blutungen feststellen konnte.

Ausgehend von der Tatsache, daß Thrombosen besonders in der Leber bei Eklampsie regelmäßig gefunden werden, im Zusammenhang mit der von ihm beobachteten Leukocytenvermehrung bei der Eklampsie

und der Gravidität überhaupt, vertritt Dienst die schon von Schmorl-Fehling aufgestellte Theorie, daß Fibrinogenvermehrung und Fermentüberschwemmung des Blutes Ursache der Eklampsie seien; die Fermentvermehrung wird in seinen letzten Publikationen als Folge einer ungenügenden Antithrombinbildung infolge von Leberinsuffizienz angesprochen.

Dienst ging aus von Lewinskys Fibrinogenbestimmungen, der in 3 Eklampsiefällen die Norm übersteigende Werte, in einem tödlich verlaufenen dagegen unternormale Werte fand, wenn man nach vier Bestimmungen überhaupt schon von „Normen“ reden darf. Kroesing (1910) fand mit derselben Methode bei gesunden Schwangeren und Kreißenden Zahlen, die die der Eklamptischen bei Lewinsky zum Teil weit übersteigen, ohne daß Eklampsie späterhin ausgebrochen wäre, fand bei Eklamptischen ebenfalls hohe Werte, in beiden Zuständen jedenfalls höhere Werte, als im nicht schwangeren Zustande, wenn auch da große Schwankungen festgestellt wurden. Bemerkenswert ist vielleicht, daß der einzige Todesfall bei Kroesing gerade den höchsten Fibrinogenwert hatte, umgekehrt, wie bei Lewinsky.

Untersuchungen über die Gerinnbarkeit des Blutes Eklamptischer gibt es nur wenige. Auf die klinische Erfahrung, „daß das Blut Eklamptischer wesentlich schneller gerinnt als das anderer Gebärender“ (Kroesing) kann man nicht allzu großes Gewicht legen, wenn nicht die exakte Untersuchung den allgemeinen Eindruck generell bestätigt, nur Ebeler verfügt über Bestimmungen bei 21 Fällen (Methode Bürker) und findet eine beträchtliche Verkürzung der Gerinnungszeit; ausgenommen sind zwei Fälle, deren einer eine rezidivierende Eklampsie bei chronischer Nephritis war, während über den anderen nichts Näheres angegeben ist; die niedersten Zahlen bot ein sehr schwerer Fall, der zum Exitus kam. Im Wochenbette erreichten die Zahlen bald die Norm.

Der widersprechenden Auffassung, die Gregoriu und Bianca Bienenfeld ihren eigenen Bestimmungen (Methode Wrigth) entnehmen, gegenüber meint Engelmann (Ebeler), daß hier ein Fehler in der Deutung vorliege, er glaubt, auch die Zahlen dieser Autoren für seine Auffassung verwerten zu können.

Einen Widerspruch zwischen den Resultaten Engelmann-Ebelers, daß bei Eklampsie die Gerinnungszeit verkürzt sei, und den Angaben von Gregoriu und Bianca Bienenfeld und mir, daß Änderungen des Fibrinogenwertes nicht feststellbar seien, kann ich nicht finden, wie es Engelmann-Ebeler tun; im Gegenteil sehe ich darin nur die Bestätigung der von mir vertretenen Anschauung, daß diese beiden Dinge nichts miteinander zu tun haben.

Für Nierenerkrankungen in der Schwangerschaft gibt Douglas 1904 eine Erhöhung der Gerinnungszeit an. Landsberg (1910) bestimmte in einem Falle von Schwangerschaftsniere einen Fibrinogenwert, der den sonst in der Schwangerschaft gefundenen entsprach. Kroesing (1910) dagegen fand unter 4 Fällen 3mal Werte, die über die Norm hinausgingen.

Der Kalkgehalt des Blutes, der normalerweise in der Gravidität erhöht ist, weist bei Nephritis gravidarum und besonders beträchtlich bei Eklampsie Verminderung auf, die im Wochenbette einer bisher unerklärten Vermehrung Platz macht (Kehrer); Linzenmeier fand im Gegensatz zu Kehrer bei Eklampsie keine Verminderung des Blutkalkes. Diese Widersprüche können wir zurzeit nur registrieren, weitere Untersuchungen werden Aufklärung bringen.

Diese physiologische Abnahme des Blutkalkes im Wochenbette hat übrigens auf die Blutgerinnung keinen merklichen Einfluß, wird dagegen von Kehrer, wie wenigstens kurz erwähnt werden soll, für die tetanoiden Zustände im Wochenbette, die man angeblich bei 80 Proz. aller Wöchnerinnen feststellen kann, verantwortlich gemacht.

Landsberg (1913) fand den Fibrinogengehalt bei Eklamptischen im allgemeinen höher als durchschnittlich bei Schwangeren, Kreißenden und Wöchnerinnen. „Da aber nachgewiesenermaßen auch unter ganz normalen Verhältnissen sich Werte finden, die hinter denjenigen bei Eklamptischen nicht zurückstehen, so ergibt sich, daß der Fibrinogensteigerung nur die Stellung eines häufigen Begleitsymptoms zuerkannt werden kann, dem an sich keine schädigenden Einflüsse innewohnen. Auch läßt sich nicht bei allen Eklamptischen eine deutliche Vermehrung konstatieren.“ Christea und Bianca Bienenfeld (1910) (Methode Wohlgemuth und Wright) dagegen fanden, daß die Gerinnungsfähigkeit des Blutes Eklamptischer gegenüber der gesunder Schwangerer und Gebärender weder eine Beschleunigung noch eine Verzögerung zeigt, und daß die Menge des Fibrinogens und des Fibrinfermentes bei der Eklampsie derjenigen normaler Gebärender und Schwangerer vollkommen gleich ist, ebenso Gregoriu und Bianca Bienenfeld.

Ich (Methode Wohlgemuth) bestimmte in 5 Fällen von Eklampsie Fibrinogenwerte, die das Mittel, das man bei gesunden Schwangeren bestimmt, nicht überschritten.

Die Hirudinbehandlung der Eklampsie, die auf der Vorstellung eines gerinnungserregenden Körpers im Blute als Ursache der Eklampsie ruht, wie sie von Engelmann und Stade (1909) einführt wurde, scheint nach anfänglichen Scheinerfolgen, die ich selbst auch beobachten konnte, wieder verlassen zu sein; sie vermag die Theorie ex juvantibus nicht zu stärken, scheint ihr im Gegenteil durch ihre Mißerfolge Stützen fortzunehmen.

Das Neugeborene endlich können wir mit einigen wenigen Sätzen erledigen. Bei Asphyxie fand Falco keine Änderung in der Blutgerinnung, für die Melaena neonatorum, die Amerikaner nennen sie auch Haemophilia neonatorum, kennen wir keine Blutbefunde, außer den Untersuchungen von Whipple (1911), der eine Verminderung der Gerinnungsfähigkeit bei normalem Fibrinogengehalt, aber verminderter Thrombinbildung angibt. Bei Säuglingen, die mit Kuhmilch ernährt werden — man kann das ja schließlich auch zurPathologie rechnen. — soll die Gerinnungszeit kürzer sein als bei Brustkindern (Weiß

1910). In einem Falle septischer Nabelblutung war, wie Blühdorn angibt, die Gerinnungszeit dss Nabelblutes verlängert im Vergleich mit normalem Blut, doch ist dieser eine Fall wenig beweisend, da die angewandte Methode sehr primitiv war.

Der Calciumwert des Blutes ist bei Neugeborenen und wohl auch bei spasmophilen Säuglingen geringer als in der Norm (Katzenellenbogen).

Mittel zur Beeinflussung der Blutgerinnung.

Mit diesem Kapitel verlassen wir im großen und ganzen das Gebiet der exakten Methoden und begeben uns in den blühenden Garten der Phantasie. Erst in neuerer Zeit beginnt man die Wirkung einzelner der Blutstillungsmittel genauer zu analysieren. Ich beschränke mich im Rahmen dieser Arbeit auf diejenigen Medikationen, von denen man eine Beeinflussung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes erwartet, sei es im Sinne einer Beschleunigung zur Stillung von Blutungen, sei es zur Verlangsamung der Gerinnungsfähigkeit oder Verhinderung der Gerinnung bei der Thrombose. Ich lasse demgemäß alle lokalen Maßnahmen irgendwelcher Art außer Betracht, ebenso die Blutstillungsmethoden, die Gefäßcontractionen anregen wollen, wie die in der Gynäkologie so häufig verwandten Mutterkornpräparate.

Mittel zur Erhöhung der Koagulationsfähigkeit.

Unter den Mitteln, die in dem Rufe stehen, die Koagulationsfähigkeit des Blutes zu erhöhen, oder, genauer gesagt, Blutungen günstig zu beeinflussen, nennen wir zunächst eine Anzahl von Salzen; vor allem das Calcium in verschiedenen Verbindungen. Calciummangel soll ja, obwohl er bisher nie festgestellt wurde, Ursache von Ungerinnbarkeit des Blutes sein können. Chlorcalcium (intravenös in 1 proz. Lösung 100 bis 150 ccm) gab Silvestri an Stelle der Gelatine; der Erfolg soll sehr prompt sein. Wright empfahl dasselbe Salz schon 1896 als nützlich gegen Hämorrhagien und urticarielle Zustände, die mit einer Verminderung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes einhergehen; allerdings darf die Verabfolgung nicht über mehrere Tage ausgedehnt werden, da dann eine Umkehrung der Wirkung, eine Verminderung der Gerinnungsfähigkeit, eintritt.

Die Blutungen der Hämorrhoidarier behandelte Boas in vielen Fällen mit gutem Erfolge, indem er morgens früh nach der Stuhlentleerung 20 g einer 10proz. Chlorcalciumlösung gab. (Sal. calc. chlorat. cristallis. puriss.) Nach Aufhören der Blutung wird diese Behandlung noch 4 Wochen lang täglich fortgesetzt, später 2- bis 3 mal wöchentlich wiederholt.

Hogner fand das Chlorcalcium äußerst wirksam bei Nasen- und Lungenblutungen. (Alle 3 bis 4 Stunden 1,5 g in Lösung.)

Über auffallend gute Erfolge in der Nachgeburtsperiode berichtete Ansems: Bei 5 Schwangeren, die nach früheren Geburten sehr große

Blutverluste erlitten hatten, gab er vor dem Termin (5 Tage bis 4 Wochen vorher) täglich 3 g Calcium lacticum; in allen Fällen war der Blutverlust nach der Entbindung auffallend gering.

Auch in einem Falle von Molenschwangerschaft hatte das Mittel den Erfolg, daß bei der Entfernung der Mole nur sehr geringe Blutung eintrat; dagegen versagte das Mittel in einigen Fällen von drohendem Abort — was man entschieden gern glauben wird.

Auch Boggs vermißte bei Tierversuchen einen erheblichen Einfluß der Verabreichung von Chlorcalcium auf die Gerinnungszeit nie; doch dauerte die Wirkung in der Regel nur 2 bis 3 Stunden an; am Menschen war der Einfluß der innerlich verabreichten Kalkpräparate deutlich, wenn auch nicht sehr erheblich. Sofort mit dem Aussetzen der Kalkgaben ging die Gerinnungszeit wieder auf den alten Wert, um dann sogleich nach Wiedergabe von Kalk die gleiche Verkürzung zu erfahren, wie das erste Mal. Sahli und Carrière bestätigen die Steigerung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes nach Verabreichung von Calciumchlorid; im Gegensatz dazu sah allerdings Labbé bei großen Dosen eine Verminderung der Gerinnungsfähigkeit eintreten.

An Stelle des Chlorcalciums, das seines bitteren Geschmackes wegen nur ungern genommen wird, kann man mit dem gleichen Erfolge das Calcium lacticum mehrmals täglich 0,2 bis 0,3 g bis zu mehreren Gramm am Tage verabfolgen; de Vries sah in 5 Fällen davon gute Erfolge, während Mendels nicht befriedigt war, ebenso wie Bigelow bei 3 Fällen von Melaena neonatorum.

Nias empfiehlt statt des Calciums das Strontium lacticum.

Die physiologische Wirkung der Calciumsalze wurde von Rieger, Hamburger und H. Meyer studiert; einiges von den Ergebnissen, das vielleicht auf die Beeinflussung der Blutungen durch die Verabreichung von Kalk ein Licht werfen kann, mag daraus angeführt werden. Die Einverleibung von Calciumsalzen bewirkt eine Verminderung der Gefäßdurchlässigkeit; die Fähigkeit zu entzündlicher Exsudation wird herabgesetzt oder aufgehoben, wie das folgende Experimente zeigen. Am Tierauge bleibt bei den mit Kalk vorbehandelten Tieren die sonst nach Senföleinträufelung eintretende Entzündung aus; ferner haben bei der Vergiftung mit Diphtherietoxin oder Thiosinamin die Tiere regelmäßig Exsudate in Pleura und Perikard, nach Calciumverabreichung dagegen treten diese Exsudate nicht auf. Ebenso lassen sich Exantheme bei kalkarmen Tieren leicht, bei kalkreichen dagegen nur schwer erzeugen. Analoge Resultate hatten Chiari und Januschke (1911).

Neben dem Calciumchlorid empfiehlt Blühdorn (1913) das ebenfalls lösliche Calcium aceticum; es müssen, um eine Wirkung zu erreichen, selbst beim Neugeborenen große Dosen gegeben werden (3,0 bis 6,0 g in 24 Stunden). Bei Säuglingen gibt man Calc. acetic. 10,0, Liquor ammon. anis. 2,0, Gummi arabic. 1,0, Saccharin q. s. Aquae ad 200,0.

Ein altes Hausmittel bei dem Blutsturz der Phthisiker, das Kochsalz in großen Dosen, wurde neuerdings durch von den Velden mittels der Bestimmung der Blutgerinnungszeit näher studiert. Es ergab

sich, daß die intravenöse Injektion von 3 bis 5 ccm einer 10proz. Kochsalzlösung nach 2 bis 4 Minuten bereits eine starke, meßbare Verkürzung der Gerinnungszeit zur Folge hatte. Dasselbe Resultat war durch die stomachale Gabe von 5 g Kochsalz oder 3 bis 4 g Bromnatrium oder Bromkalium zu erreichen, nur mit dem Unterschiede, daß bis zum Eintritt der Wirkung längere Zeit, 10 bis 12 Minuten vergeht. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse wird man sich daran erinnern, daß Gerinnungszeit nicht durchaus gleichbedeutend mit Gerinnungsfähigkeit zu sein braucht.

Natrium sulfuricum, in Dosen von 0,1 cg stündlich gegeben, soll nach Reverdin günstig auf Blutungen wirken; im Tierversuch soll sowohl bei stomachaler als bei intravenöser Verabreichung eine deutliche Beförderung der Gerinnung nachweisbar sein, bei subcutaner Anwendung dagegen nicht.

Die Salze der alkalischen Erden besonders das Magnesium lacticum 2,5 bis 4,0 g pro die fand Nias bei hämophilen Blutungen von Wirkung, weniger das Magnesium borocitricum; Magnesium carbonicum wirkte langsam, aber sicher; Calcium lacto-phosphoricum und glycero-phosphoricum war ohne Einfluß.

Nehmen wir nun noch hinzu, daß Wright neben dem Calciumchlorid noch Kohlensäureinhalationen als wirksam empfiehlt, so haben wir schon eine ganze Reihe einfacher Mittel zur Auswahl, doch ist damit der Vorrat noch nicht erschöpft.

Solt rät bei Blutungen die Anwendung von Milch in Form von Klystieren; Perlese sah bei abnormen menstrualen Blutungen besonders im Klimakterium guten Erfolg nach der Verabreichung von Thyreoidin (3mal täglich 1 bis 2 Tabletten). Es handelte sich einmal um eine 42jährige, zweimal erfolglos kürrettierte Frau, zwei Myome, ein Vitium cordis und einmal um klimakterische Blutungen; neuerdings wurden Ovarialpräparate angeblich mit Erfolg angewandt (Hayter u. a.).

Aus der Kocherschen Klinik stammt eine Arbeit von Fonio, die erstaunliche Erfolge bei Blutungen aller Art durch einen zellfreien Extrakt aus Blutplättchen, das Koagulin Kocher-Fonio berichtet. Es soll durch die Anwendung dieses Extraktes eine momentane Blutstillung sich erreichen lassen, von der der Autor sogar bei Placenta praevia Erfolge erhofft; unsere eigenen Versuche mit dem Mittel sind noch nicht abgeschlossen.

Schlößmann empfahl zur lokalen Blutstillung bei Störungen der Blutgerinnung, Basedow, Hämophilie, Cholämie, sterile Gewebspreßsäfte aus menschlichem Strumagewebe, Kalbsmilch, Kalbsthymus. Die klinische Erprobung gab nicht nur gegenüber parenchymatösen Organblutungen, bei denen sie zu Versuchszwecken benutzt wurden, sondern auch besonders bei häufigen und zum Teil recht schwierigen hämophilen Blutungen verschiedener Art beste Resultate.

Über die „telehämostyptische“ Wirkung des Nebennierenextraktes äußert sich von den Velden: mit der Bürkerschen Methode stellte

er fest, daß jede durch Adrenalin gesetzte Störung in der lokalen Durchblutung von einer deutlichen universellen Erhöhung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes gefolgt sei; es zeigt sich dabei der gleiche Effekt, wenn man das Adrenalin subcutan oder per os gibt. So erhöht z. B. die stomachale Zufuhr von 0,5 L.-Suprarenin in 100 ccm Wasser nach 10 Minuten die Gerinnungsfähigkeit von 3 auf $1^1/_2$ Minuten; erst nach $1^1/_2$ Stunden ist die Gerinnungsfähigkeit wieder die gleiche wie vor dem Versuche. Die subcutane Zufuhr von 0,5 mg L.-Suprarenin ergibt keinen so starken Effekt — Abkürzung von $4^1/_2$ auf 2 Minuten —, doch zieht sich die Wirkung über 3 Stunden hin. Ein ähnlicher Effekt läßt sich auch durch andere „lokale Stoffwechselstörungen", wie die stomachale oder intravenöse Zufuhr von Kochsalz, durch den Blutverlust bei Aderlaß, das Abbinden der Glieder, erreichen. Es soll dadurch die „Heranziehung gerinnungsfördernder Momente" aus den Geweben in die Blutbahn veranlaßt werden.

Schreiber verwandte, von den gleichen Annahmen ausgehend, intravenöse Injektionen von 5 Proz. bis 20 Proz. Traubenzuckerlösung, von der er bis zu 200 ccm gab; auch Rohrzucker hält er für verwendbar. Bei einer Hämophilie, bei Darmblutungen im Verlaufe des Typhus und bei Magenblutungen sollen gute Erfolge beobachtet sein Tuberkulininjektionen erhöhen die Gerinnungsfähigkeit (Grau). Im Kaninchenversuch erhielt Pelosi ganz analoge Resultate; 0,5 bis 1,0 Adrenalin (1 : 1000), subcutan gegeben, setzt die Gerinnungszeit um die Hälfte herab.

Es bleiben uns noch die beiden modernsten Blutstillungsmittel zu besprechen übrig, die Gelatine und das Blutserum.

Die Gelatinebehandlung der Blutungen hat in den letzten Jahrzehnten, in denen sie bei uns häufiger angewandt wurde, eine kleine Literatur für sich entstehen lassen, während ihr Gebrauch als Haemostaticum in China bereits im 3. Jahrhundert geübt worden sein soll (Miwa-Ghiba). Die meisten Autoren stimmen darin überein, daß klinisch eine deutliche Wirkung im Sinne eines Aufhörens von Blutungen, die vorher durch vielerlei andere Mittel nicht beeinflußbar waren, bemerkt werden kann; so bei Melaena neonatorum, Hämoptoe, hämophilen Blutungen; die Prognose der Melaena soll seit der Gelatinebehandlung wesentlich besser geworden sein. Es hat keinen Zweck, alle die Einzelbeobachtungen, die auch bereits in größeren Monographien zusammengefaßt und bearbeitet worden sind, hier zu wiederholen. Die Tatsache der günstigen Beeinflussung von Blutungen in vielen Fällen ist nicht zu bezweifeln. Als ein ganz erstaunliches Beispiel führe ich den von Rüdiger beobachteten und berichteten Fall an, wo bei einem 55jährigen Luetiker mit Aortenaneurysma, der seit $1^1/_2$ Jahren täglich 36 bis 40 g Gelatine zu sich genommen hatte, im ganzen also etwa 20 kg, die Venenpunktion nicht gelang, weil sofort Gerinnung nach Austritt des Blutes eintrat.

Es fragt sich für uns, wie sich diese offensichtliche Wirkung in das uns Bekannte einfügt, ob und welche neuen Ausblicke sie uns er-

öffnet. Dazu ist zu sagen, daß auch die letzten Arbeiten die Frage nicht gelöst haben.

Boggs fand im Tierversuch eine auffallende Differenz der Ergebnisse; bei einer Reihe von Tieren gleicher Rasse und Herkunft war eine deutliche Verkürzung der Gerinnungszeit unverkennbar, während in späteren Versuchen bei anderen Tieren, trotz der verschiedensten Modifikationen kein Einfluß festgestellt werden konnte. Als das Wahrscheinlichste erschien schließlich die Erklärung, daß Rassenunterschiede die Schuld an dem verschiedenen Ausfall der Versuche tragen. Grau, der unter von den Veldens Ägide die Wirkungen der Gelatineinjektionen studierte, fand, daß in einem großen Teil der Fälle die subcutane Injektion von 30 bis 40 g 10 Proz. Gelatine zu einer langdauernden Erhöhung der Gerinnungsfähigkeit führt, 10 bis 15 g reine Gelatine vom Magen aus haben abgeschwächt ähnlichen Effekt. Über den Mechanismus dieses Vorganges wissen wir nichts; Grau vermutet Auftreten von gerinnungsfördernden Substanzen im Blute oder Beeinflussung des Gleichgewichtes zwischen hemmenden und fördernden Stoffen, glaubt auch, daß ev. Vermehrung des Fibrinogens in Frage komme.

Das Resultat von Grau, so einfach festzustellen es erscheint, haben beim Menschen nicht alle Untersucher erhalten; so behauptet z. B. Brat, daß die Gelatine die Gerinnungszeit nicht verkürze, in hohen Dosen (1 bis 2 g pro kg) sogar verlängere; trotzdem findet auch er den Einfluß auf die Gerinnung deutlich und erklärt ihn derart, daß es im Blute zur Ausscheidung von „plastischen Materialien aus den Blutkörperchen“ kommt, die dann wieder eine Verstärkung der Thromben zur Folge hat — eine Vorstellung, bei der man sich, meiner Meinung nach, nichts Rechtes denken kann. Auch Sackur fand beim Kaninchen nach Gelatineeinspritzung keine Änderung der Gerinnungszeit. Gebele ergänzte diese Angabe dahin, daß allerdings eine Verkürzung zu beobachten sei, aber erst nach voraufgegangenen starken Blutverlusten, die, wie wir sahen, an sich schon diesen Effekt haben sollen

Zu erwähnen ist ferner, daß manche Autoren den Kalkgehalt der Gelatine für ihre Wirkung verantwortlich machen wollten (Ziebell, Gley und Richard), andere eine Vermehrung des Fibrinogens als Ursache gefunden zu haben glauben (Moll).

Neuerdings wurde durch Muraschew festgestellt, daß die Gerinnungsfähigkeit des Blutes in den ersten Stunden nach subcutaner Gabe um das Dreifache erhöht werden kann, ebenso fand Schultz in einer Zahl von Fällen nach Gelatineinjektionen eine deutliche Gerinnungsbeschleunigung; vielleicht spielt für den Effekt der Injektion auch die Viscositätsvermehrung, welche Cmunt beobachtete, eine Rolle, jedenfalls haben auch die Bemühungen der letzten Jahre die Zusammenhänge zwischen der Gelatinegabe und dem unbestrittenen therapeutischen Effekt nicht zu klären vermocht.

Seit einiger Zeit bringt die Firma Merck-Darmstadt unter dem Namen Kalzine ein Präparat in den Handel, in dem 5 Proz. Chlorcalcium an Gelatine adsorbiert sind; es gibt dadurch die Möglichkeit,

Chlorcalcium subcutan oder intramuskulär zu verabreichen, was in einfacher Lösung nicht möglich ist, da Schmerzen, auch Abscesse sich bilden. Müller und Saxl berichten über günstige Erfolge.

Für die praktische Verwendung der Gelatineinjektionen verdient eine Bemerkung von Studzinsky (Kiew) Beachtung; bei Studien über den Einfluß der subcutanen Gelatineinjektionen bei Nierenerkrankungen fand er in den üblichen therapeutischen Dosen keinen Einfluß auf Menge und spezifisches Gewicht des Urins. Dagegen wurde bei parenchymatösen Nierenblutungen durch die Gelatine die Blutausscheidung gesteigert. Nierenblutungen würden, wenn die Beobachtung bestätigt wird, eine strenge Kontraindikation gegen die subcutane Gelatinedarreichung bilden.

Ähnlich, wie bei der Gelatinebehandlung steht auch für die Serumwirkung die klinische Beobachtung auf zahlreichen Beobachtungen, daß es gelingt, durch Injektionen von irgendwelchem tierischen oder menschlichen Serum Blutungen, die vorher anderer Behandlung trotzten, zum Stehen zu bringen.

Es macht keinen Unterschied, ob das Serum frisch oder lange Zeit aufbewahrt ist, ob es Streptokokken- oder Diphtherieserum, ob es Pferde- oder Menschenserum ist.

Einige wenige Beispiele mögen die Art der Fälle, die Menge und Herkunft der verwandten Seren illustrieren.

1897 machte Bienwald von menschlichem Blutserum Gebrauch zur lokalen Behandlung einer unstillbar blutenden Wunde, mit augenblicklichem Erfolge; 1905 machte Perthes mit defibriniertem Kaninchenblutserum eine ähnliche, gleich günstige Erfahrung. In demselben Jahre hatte Weil mit der subcutanen Gabe von 20 bis 40 ccm frischen Blutserums vom Menschen, Pferde und Kaninchen vorübergehende Erfolge; er gab die halben Mengen auch intravenös. 1907 berichtet Broca über Erfolg mit lokaler Anwendung von Diphtherie-Heilserum, Lommel von 20 ccm Streptokokkenserum subcutan. 1910 empfiehlt Guibal, bei Hämophilen 24 Stunden vor der Operation 10 bis 20 ccm frischen Pferdeserums subcutan oder intravenös zu geben. Versuche mit frischem Kaninchenserum, den Seren von Roux und Weil, gaben dagegen keinen Erfolg. Trembur behandelte zwei Bluterfälle, welche während der Blutungen deutliche Verkürzung der Gerinnungszeit, dagegen Verlängerung in der blutungsfreien Zeit zeigten, mit frisch gewonnenem Kaninchen- und Hammelserum in hohen Dosen mit gutem Erfolge (1910). Er nimmt als Mittelglied der Wirkung die durch die Injektion erzeugte Hyperleukocytose an.

Krauß sah bei zwei hämophilen Brüdern von 2,0 ccm bzw. 1,0 ccm Diphtherieheilserum Nr. III gute Wirkung, doch stand später bei einem der Brüder eine Nierenblutung auf Stypticin allein; die Blutungen scheinen demnach nicht sehr hartnäckig gewesen zu sein. Zweimal 5,0 ccm Diphtherieheilserum gab Corpechot bei Melaena neonatorum. Bonnaire gibt prophylaktisch gegen die „bei Sepsis im Gefolge der Kollargolbehandlung gelegentlich auftretenden Purpuraflecke“ Strepto-

kokkenserum —; Tissier hält etwas vom Diphtherieheilserum gegen die Blutungen beim septischen Abort. Wirth brachte eine heftige Blutung nach Tonsillotomie mit 20 ccm frischen Pferdeserums subcutan zum Stehen, ebenso heftiges Nasenbluten eines Arteriosklerotikers und in 4 Fällen Hämoptoe. Walter stillte eine Nabelblutung, die trotz Kompression, Umstechung und Gelatineinjektion nicht stehen wollte, durch 5 ccm Serum. Er hat „die zugeführten Thrombokinasen“ im Verdacht, „das Blut für längere Zeit gerinnungsfähig zu machen.“ Koch und Klein gaben einem seit 3 Wochen blutenden jungen Mädchen nach vergeblicher Anwendung von Gelatine, Secacornin und Tamponade 15 ccm defibrinierten Blutes einer gesunden Wöchnerin mit dem Ergebnis, daß die Blutung stand. Über die Blutgerinnung findet sich die ohne Einzelheiten betreffs der Methode der Bestimmung leider nicht genügende kurze Angabe, daß die Gerinnung deutlich verzögert gewesen sei.

3 Fälle schwerer Blutungen verschiedener Ätiologie sah Blühdorn (1913) durch Pferdeserum und Calcium zum Stehen kommen.

In der Gynäkologie hat die Serumbehandlung der Blutungen wohl zuerst Busse in Jena empfohlen. Er behandelte im ganzen damals 10 Fälle hartnäckiger Blutungen mit ein oder mehrmaligen Dosen von frischem menschlichen Blutserum (10 ccm subcutan) und sah ermutigende Erfolge. Bestimmungen der Gerinnungszeit wurden nur in einem dieser Fälle gemacht, und hier wurde festgestellt, daß eine Verkürzung erst nach der dritten Injektion auftrat; dagegen wurde regelmäßig nach jeder Injektion eine starke Leukocytose mit Vermehrung der weißen Blutzellen um das 2- bis 3fache konstatiert. Ich selbst habe auch mehrfach von Injektion menschlichen Blutserums bei sehr hartnäckigen Genitalblutungen ohne nachweisbare anatomische Grundlage gute Augenblickserfolge gesehen. Über den Blutbefund konnten aus äußeren Gründen Erhebungen nicht angestellt werden, so daß ich nicht gerade besonderen Wert auf diese Fälle lege, die ich aber doch nicht unerwähnt lassen wollte.

Nach der kurzen Aneinanderreihung von Kasuistik, die ich eben gegeben habe, ergibt sich, daß es ein unglaubliches Durcheinander der verschiedensten Krankheitsformen und Blutungsursachen ist, das ohne jede Kritik ganz grob empirisch .mit Seren aller möglichen Herkunft behandelt worden ist. Nur eines scheint unbestreitbar, daß in vielen dieser Fälle eine Blutung, deren man nicht Herr werden konnte, zum Stehen gebracht worden ist; dagegen sind wir noch nicht imstande, die Beziehungen zwischen Therapie und Effekt zu erkennen, dementsprechend auch nicht imstande, Indikationen für die Serumbehandlung aufzustellen.

Über die Ursache dieser merkwürdigen Serumwirkung können wir in der Tat zurzeit nur Vermutungen haben. Zweifellos ist das Eine, daß eine direkte Zufuhr von Ferment, an die man denken könnte, nicht in Frage kommt, da im Serum, wenn es aufbewahrt wird, das Ferment schon nach wenigen Tagen verschwindet, so daß beim Diphtherie- und Streptokokkenserum von einer Fermentwirkung keine Rede

sein kann; ob, wie Walter meint, die Thrombokinasen das Wirksame sind, können wir heute nicht sagen, da wir keine Methode besitzen, um die Thrombokinasen nachzuweisen.

Über die Wirkung der Leukocytose auf die Stillung von Blutungen wissen wir nicht viel Bestimmtes; einzig W. Schultz hat bisher versucht, der Frage experimentell näher zu kommen, indem er durch Injektion von Hefenucleinsäure eine Hyperleukocytose erzeugte und dann die Blutgerinnungszeit bestimmte. Er kommt zu dem Ergebnis, daß ein einfacher Zusammenhang sicher nicht besteht, daß eine praktisch erhebliche Beeinflussung der Gerinnungszeit durch eine mäßige Leukocytose nicht eintritt; — doch liegt hier die Möglichkeit eines Verständnisses vor, die meines Erachtens Beachtung verdient, daß ohne Beteiligung der Gerinnungsfaktoren allein die Blutzellen eingeschlossen die Blutplättchen für eine bessere Thrombenbildung Verwertung fänden, ein Gedanke, dessen Verfolgung der Mühe wert zu sein scheint. Die therapeutische Verwendung wiederholter Seruminjektionen dürfte durch die begründete Sorge vor anaphylaktischen Zufällen leider eine erhebliche Beschränkung erfahren, man müßte sich denn auf menschliches Serum beschränken.

Im Anschluß an die Serumtherapie der Hämophilie ist über einige wenige, aber erfolgreiche Versuche, den Blutungen durch Transfusion „normalen" Blutes beizukommen, zu berichten. 1910 erzielte auf diese Weise Goodmann Heilung bei einem $2^1/_2$ jährigen Kinde, in demselben Jahre berichtete Enderlen über 3 erfolgreiche Fälle, in denen die Gefäßnaht zur Transfusion ausgeführt wurde, und 1911 injizierte Schilling wegen unaufhörlicher Zahnfleischblutung nach Erschöpfung aller anderen Mittel 200 gr defibrinierten Menschenblutes auf 750 ccm mit physiologischer Kochsalzlösung aufgefüllt intravenös in $^3/_4$ Stunden mit gutem Erfolge.

Bei diesen Transfusionen handelt es sich im Grunde nur um die Einführung größerer Mengen fremden Serums, die anscheinend nicht notwendig ist; einen Vorteil von der „Transplantation" zahlreicher roter Blutkörperchen kann man sich allerdings in den Fällen versprechen, in denen bereits eine ausgesprochene Anämie vorhanden ist, denn es scheint, als ob solche fremden roten Blutzellen wenigstens eine Zeitlang als Sauerstoffüberträger tätig bleiben.

Es wurde im physiologischen Teile angedeutet, daß die neuen Theorien von Nolf schon Eingang in die Praxis gefunden haben. Nolf fand, daß man durch Injektion von Eiweißkörpern und Propeptonen eine doppelte Wirkung auf das Blut erreichen kann: Einmal wird der Thrombozymwert erhöht und ferner die Menge der Antithrombine; letzteres vorwiegend bei schneller, intravenöser Einführung, bei subcutaner Einverleibung mehr das erstere (Plumier). Plumier behandelte nun 8 Fälle von Hämophilie subcutan mit 10 ccm einer 5proz. Lösung von Witte-Pepton und berichtet über ausgezeichnete Erfolge. Perussia gab bei chloro-anämischen Zuständen, bei Nasenbluten infolge progressiver, perniziöser Anämie und in einem Falle von

sehr renitenter Hämophilie ebenfalls 5 proz. Witte-Pepton 10—20 ccm subcutan jeden zweiten Tag oder 5 ccm täglich — mit guten Erfolgen.

Die Bereitungsvorschrift lautet:

Rp. Pepton Witte 5,0
Natr. chlorat. 0,5
Aq. dest. ad. 100,0
Coque, filtra, sterilisa.

Mittel zur Herabsetzung der Koagulationsfähigkeit.

Im Jahre 1909 empfahl Chantemesse beim Typhus Gerinnungsbestimmungen mit Natriumoxalat auszuführen und bei übermäßiger Gerinnungsfähigkeit wegen drohender Gefahr der Thrombose 15 bis 18 g Acidum citricum pro die, 2 bis 3 Tage lang zu geben. Ebendasselbe Verfahren soll auch bei Uterusfibromen prophylaktisch vor und nach der Operation angewandt werden. Ob das Verfahren Nachahmer gefunden hat, ob es die Zahl der Thrombosen und Embolien vermindert hat, habe ich nicht eruieren können. Dasselbe Mittel aus dem gleichen Grunde schlägt Fox bei wesentlicher Verkürzung der Blutgerinnungszeit nach der Geburt vor.

Die Münchener II. gynäkologische Klinik vermeidet zur Prophylaxe der Thrombose nach Operationen „ausgedehnte Darreichung“ von Milch, weil dadurch Gerinnungsbeschleunigung hervorgerufen werden könnte (Albrecht).

Nach meinen Vorstellungen vom Wesen der Thrombose kann ich mir nichts davon versprechen, da die Thrombose mit Gerinnungsprozessen primär gar nichts zu tun hat, also auch die Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit für die Thrombose belanglos ist. Es müßte denn sein, daß noch ungekannte Beziehungen bestehen.

Das Hirudin, dessen Anwendbarkeit zur Behandlung der Eklampsie schon Dienst angedeutet hatte, wurde von Engelmann und Stade 1909 in die Therapie der Eklampsie eingeführt. Die ersten Erfolge waren anscheinend sehr gute, die gefürchteten Postpartum-Blutungen traten nicht ein —, aber heute schon, nach wenigen Jahren, ist es ganz still geworden. Man hört nichts mehr von Eklampsiefällen, die durch Hirudin „geheilt“ wurden. Auch in der Breslauer Klinik haben wir Hirudin bei Eklampsie mehrfach angewandt, das erste Mal anscheinend großen Erfolg gesehen und dann nur Mißerfolge erlebt. Schädliche Nebenwirkungen haben wir nicht beobachtet, uns auch in einem Falle, der zur Nierendekapsulation kam, davon überzeugt, daß die tatsächlich vorhandene Schwergerinnbarkeit des Blutes auf die Blutung bei der Operation gar keinen Einfluß hat.

Neuerdings endlich ist das Hirudin angewandt worden, um bei der intravenösen Narkose die Bildung von Gerinnseln im Blute zu verhindern, die sich sonst an der Einbindungsstelle der Kanüle gern bilden. Burkhardt berichtet 1911 über drei solcher Narkosen; der erste Patient vertrug 0,1 g Hirudin ohne Nachteile, die zweite, die wegen

Mammacarcinom operiert war und 0,13 g Hirudin erhalten hatte, bekam kurz nach der Operation Anfälle von Dyspnoe, die am 4. Tage zum Tode führten. Die Obduktion ergab Myodegeneratio cordis, hypostatische Pneumonie, keine Gerinnsel oder Embolie, keine Infarkte. Die dritte Patientin, eine sehr kachektische Frau mit Magen- und Pankreascarcinom, hatte nach 0,25 g Hirudin Oligurie mit viel Eiweiß und ging an totaler Anurie zugrunde. Die Obduktion deckte akute Degeneration beider Nieren auf; Gerinnsel oder Pfröpfe wurden nicht gefunden.

Es erscheint zweifelhaft, ob man den tödlichen Ausgang dieser beiden Fälle auch nur teilweise dem Hirudin zur Last legen darf; immerhin scheint es ratsam, mit diesem noch nicht genügend bekannten Körper sparsam umzugehen, wenn man glaubt, ihn verwenden zu sollen, was in der Therapie der Eklampsie sicher nicht notwendig oder auch nur aussichtsvoll, für die intravenöse Narkose dagegen, wenn diese unumgänglich ist, rationell erscheint.

Schluß: Zusammenfassung.

Wir sind am Ende unserer Untersuchungen angelangt und müssen nun die Fülle von Einzelbeobachtungen und mühevollen systematischen Arbeiten dem Gesichtspunkte, von dem wir ausgingen, einzuordnen versuchen.

Wir gingen von der Fragestellung aus:

1. Kennen wir Störungen im Ablauf der Blutgerinnung?
2. Haben diese Störungen klinische Folgen bzw. lassen sie sich mit Krankheitserscheinungen in Zusammenhang bringen?

Trotz der Lückenhaftigkeit all unserer Kenntnisse, über die ein Blick auf die Tabelle I am besten belehrt, können wir doch für einige Krankheiten eine gut fundierte Antwort geben: Wir wissen, daß eine Vermehrung des Fibrinogens, dessen Wert im allgemeinen ein recht konstanter zu sein scheint, mit großer Regelmäßigkeit bei manchen Infektionskrankheiten, besonders bei den Pneumokokkeninfektionen, gefunden wird.

Die Gerinnungsfähigkeit ist bei Pneumonie bisweilen auffallend vermindert. Schwere Leberschädigungen haben ein Verschwinden des Fibrinogens und damit Ungerinnbarkeit des Blutes zur Folge. Bei Erkrankungen der Schilddrüse, die mit Über- oder Unterfunktion einhergehen, finden sich Störungen der Blutgerinnung, indem die Gerinnungszeit bald verkürzt, bald verlängert erscheint.

In allen diesen Fällen aber wüßte ich kein Symptom, das wir auf die Änderung in den Blutgerinnungsfaktoren oder der Gerinnungszeit beziehen müßten.

Wir waren von der allgemein gangbaren Vorstellung ausgegangen, daß Blutgerinnung einerseits und Blutstillung bzw. Thrombose andererseits in engen Beziehungen stünden und erwarteten demgemäß für die Störung der normalen Verhältnisse entweder Blutungen oder Pfropf-

bildungen in den Gefäßen als Folgezustände. Es kann wohl keine Rede davon sein, daß solche Ereignisse bei den vorgenannten Kategorien von Erkrankungen häufiger seien, als bei den anderen, bei denen Störungen der Blutgerinnung nicht festzustellen sind. Umgekehrt hat man bisher bei Blutungen und „Neigung zu Blutungen“ — mit Ausnahme der Hämophilie — keinerlei charakteristische Veränderungen im Ablauf der Blutgerinnung auffinden können. Auch für die Hämophilie ist seit der Entdeckung des Wechsels im Verhalten der Blutgerinnung die Vorstellung eines direkten Zusammenhanges mit der Blutgerinnung m. M. nach weniger plausibel geworden.

Die auffallend schnelle Beeinflussung von Blutungen, die vorher mancherlei anderen Behandlungsversuchen trotzten, läßt den Gedanken an einen ursächlichen Zusammenhang beider Vorgänge, der Therapie und des Effektes, annehmbar erscheinen, ja sogar wahrscheinlich, denn weshalb soll nicht eine Seruminjektion z. B. wirklich Ursache der Blutstillung gewesen sein? Eine zweite Frage aber ist die, ob die Blutgerinnung dabei eine Rolle gespielt hat; wir wissen über den Zusammenhang dieser drei Ereignisse — Blutung — Serumeinführung — Blutstillung — gar nichts; auch die Beobachtung von Änderungen im Ablauf der Blutgerinnung kann ebensowohl Zufall als Gesetz sein.

Auch diese therapeutischen Erfolge also lassen sich für eine klinische Bewertung der Störungen der Blutgerinnung m. M. nach nicht ohne weiteres verwerten. Andererseits wieder ist folgendes zu bedenken. Die verschiedenen Mittel, die gelegentlich eine sogenannte hämophile Blutung zum Stehen gebracht haben, können unmöglich alle auf demselben Wege gewirkt haben, zumal bisweilen das eine oder andere versagt, was sonst sicher zu wirken pflegt. Wir müssen vielmehr annehmen, daß die Vorgänge, die durch diese Mittel ausgelöst werden, ganz verschiedener Art sind.

Das führt zu der Vermutung, daß vielleicht auch die Ursachen der „unstillbaren“ hämophilen Blutung in verschiedenen Fällen verschieden sind, daß das Krankheitsbild der Hämophilie demnach nichts seinem Wesen nach Einheitliches, sondern nur ein mancherlei Ursachen entspringendes Symptom sei.

Dazu kommt endlich noch die Tatsache, daß das Ungerinnbarmachen des Blutes (durch Hirudin z. B.) keine Blutungsgefahr bedingt, wie die Erfahrungen in der Geburtshilfe und Chirurgie gezeigt haben, ebensowenig wie die Gerinnbarkeitsverminderung bei den Erkrankungen der Schilddrüse.

Endlich können wir für die Thrombose wohl mit Bestimmtheit sagen, daß Änderungen der Blutgerinnung keine Rolle dabei spielen, denn jedenfalls sind die Erkrankungen, die konstant mit Erhöhung des Fibrinogenwertes verlaufen, nicht durch besondere Häufigkeit der Thrombosen ausgezeichnet; das Verhalten der Blutgerinnungszeit hat bisher Gesetzmäßigkeiten in Beziehung zur drohenden oder bestehenden Thrombose nicht erkennen lassen, von dem Verhalten der übrigen Gerinnungsfaktoren bei der Thrombose wissen wir nichts.

Damit kommen wir zu folgenden Sätzen:

1. **Die nachweisbaren Veränderungen in der Blutgerinnung, sei es der Blutgerinnungszeit, sei es der Menge der Generatoren, machen, von ganz verschwindenden Ausnahmen abgesehen, keinerlei klinische Symptome.**
2. **Thrombose sowohl als Blutungen zeigen hinwieder in der Mehrzahl der Fälle keine Störung der Blutgerinnung.**
3. **Die Blutgerinnung hat entschieden nicht die Bedeutung für die Pathologie, die man ihr bisher zugeschrieben hat, insbesondere ist der Zusammenhang zwischen der Gerinnung einerseits, der Blutstillung und Pfropfbildung andererseits längst nicht so eng, wie man geneigt war, anzunehmen.**
4. **In dieser Anschauung liegt gleichzeitig eine Kritik der Methoden, die die Gerinnungsfähigkeit als Grundlage der Untersuchungen prognostischer und therapeutischer Maßnahmen wählen.**

Tabelle I.

Die Tabelle enthält die bei einigen wichtigeren Erkrankungen bisher vorliegenden Befunde, die sich auf die Blutgerinnung beziehen; sie zeigt, was bisher untersucht ist, was zur Diskussion steht, und am deutlichsten die großen Lücken unserer Kenntnisse.

+ = Verlängerung (Gerinnungszeit) oder Vermehrung der Menge.
– = Verkürzung (Gerinnungszeit) oder Verminderung der Menge.
× = es liegen Untersuchungen vor, die normale Werte ergaben.
Leere Felder bedeuten, daß Bestimmungen fehlen oder wenigstens mir nicht bekannt geworden sind.

Klinische Beobachtungen.

Autor	Gerinnungszeit	Fibrin	Fibrinogen	Thrombin	Calcium	Thrombogen	Thrombokinase	Antithrombin	Fibrinolyse	Anmerkungen (klinische Symptome, die auf Blutgerinnung Bezug haben können)
Embryo.										
Conradi	+									
Neugeborenes.										
Falco	+									Keine
Borland	+									
Weiß	–									
Katzenellenbogen					–					
Küster			–	×?						
Ebeler	–									
Landsberger			–							
Weib im Vergleich zum Manne.										
Hammarsten	–									Keine
Hoppe-Seyler			–							

Tabelle I (Fortsetzung).

Autor	Gerinnungszeit	Fibrin	Fibrinogen	Thrombin	Calcium	Thrombogen	Thrombokinase	Antithrombin	Fibrinolyse	Anmerkungen (klinische Symptome, die auf Blutgerinnung Bezug haben können)
Menstruation.										
Birnbaum und Osten	+			−						Ungerinnbarkeit des Menstrualblutes
Ebeler	+									
Haßlinger	+ × −									
Christen und Denk					×					
Amersbach	+ × −									
Alle übrigen Autoren	×		×							
Menopause.										
Keller	×									Keine
Adler	−									
Schwangerschaft.										
Nasse		+								Keine
Landsberg			+							
Küster			+	× ?						
Lamers					+					
Kroesing			+							
Kehrer					+					
Favre	+									
Christea und Bienenfeld	×									
Hartmann	× −									
Rosenfeld	−									
Matthes	− 53%									
Neu und Kreis	×									
Keller	×									
Ebeler	+									
Wochenbett.										
Matthes	+ −									Keine
Ebeler	−									
Fox	−									
Kehrer					−					
Pneumonie.										
Nach Virchow	+	+								Keine
Ältere Autoren		+								
Berggrün		+								
Lackschewitz		+								
Addis	+ −									
Koßler und Pfeiffer			+							

Tabelle I (Fortsetzung).

Autoren	Gerinnungszeit	Fibrin	Fibrinogen	Thrombin	Calcium	Thrombogen	Thrombokinase	Antithrombin	Fibrinolyse	Anmerkungen (klinische Symptome, die auf Blutgerinnung Bezug haben können)
Typhus.										
Andral und Gavarret		× / —								Keine
Addis	—									
Hämophilie.										
Sahli	+ / —	×								Blutungen
Morawitz und Lossen							—			
Addis			×		×		×			
Nolf						—		×		
Serumkrankheit.										
von den Velden	+									Keine
Nolf	+							+		
Epilepsie und Krampfzustände.										
Perugia	+									Keine
Weiß	+									
Basedowsche Krankheit.										
Kottmann und Lidsky	+ / —	—								Keine
Kocher	—									
Schloeßmann	+									Keine Blutungsgefahr bei Operationen
Hypothyreoidismus (Myxödem).										
Kottmann und Lidsky	—	+								
Kocher	+									
Schloeßmann	—									1 Fall
Ikterus.										
Morawitz und Bierich	+								nein	Blutungen, Menorrhagien
Weil	+									
Schloeßmann	+									
Weiß	—									
Größere Blutverluste nach Operationen.										
Schwab	+									
Hartmann	—									
Addis	—									
Thrombose.										
Schwab	+									
Küster			×	×						

Tabelle I (Fortsetzung).

Autoren	Gerinnungszeit	Fibrin	Fibrinogen	Thrombin	Calcium	Thrombogen	Thrombokinase	Antithrombin	Fibrinolyse	Anmerkungen (klinische Symptome, die auf Blutgerinnung Bezug haben können)
Pathologische Uterusblutungen.										
Küster			— / ×	×				?		
Ebeler	+									
Sehrt	—									
Carcinom.										
Jaffé	×									
Ebeler	—									Kachexie
Grawitz	—									
Kroesing			+							Ebenso Myom, Dermoid
Sarkom.										
Jaffé	+									
Blutungen bei Abort.										
Ebeler	+									
Blutungen post partum.										
Ahlfeld			—							1 Fall, zweifelhaft
Ebeler	—									
Eklampsie.										
Dienst			+	+						Mehr als bei gesunden Schwangeren
Kroesing			+							Nicht höher als bei ges. Schwangeren
Lewinsky			+ / —							
Gregoriu und Bienenfeld	×		×							
Engelmann und Ebeler	—									
Küster			×	×						
Kehrer					—					
Linzenmeier					×					
Melaena neonatorum.										
Whipple	—		×	—						

Tabelle II.

Die Tabelle II enthält eine Auswahl aus den inneren Mitteln, die von den verschiedenen Autoren **mit Erfolg** zur Stillung von Blutungen angewandt worden sind. Die Tabelle soll eine demonstrative Illustration meiner Schlußsätze darstellen, ebenso wie Tabelle I. Auf Vollständigkeit macht die Tabelle keinen Anspruch, sie soll vielmehr nur einen Eindruck des sinnlosen Durcheinanders der verschiedensten Maßnahmen vermitteln; immerhin nehme ich an, daß wenigstens angeführt ist, was je von internen, die Blutgerinnung angehenden Mitteln gegeben worden ist.

Eine Liste der „Versager“, die sicherlich lehrreicher wäre, ist leider nicht aufzustellen, da das Material dafür fehlt.

Behandlung von Blutungen (mit Erfolg).

Autor	Diagnose	Therapie	Art der Anwendung	Dosis	Bemerkungen
Sahli	Hämophilie	Calc. chlorat.	stomach.	0,2, 2 bis 3 mal tägl.	
Coë	„	Calc. lactic.	per os	1,0 bis 2,0 3 mal tägl.	
Nias	„	Stront. lactic.	„	1,0	Erfolg vorübergehend, Calc. lactic. u. Thymusextrakt ohne Wirkung
„	„	Magnes. lactic.	„	2,5 bis 4,0	
„	„	Magn. borocitric.	„		
„	„	Magn. carbon.	„		
Francis	„	Adrenalin	subcutan		
Schilling	„	„	„		
Grant	„	Ovarialextrakt			
Carrière	„	Extrakt von Thyreoidea			
„	„	Extr. v. Thymus			
„	„	Extr. v. Leber			
Bienwald	„	Serum Mensch	lokal		
Perthes	„	Serum Kaninch.			
Weil	„	Serum Mensch	subcutan	20 bis 40	Cave Serum Rind. Hund; Wirkung nach 24 bis 48 Std. Dauer 4 Wochen
„	„	Serum Pferd	intraven.	10 bis 20	
„	„	Serum Kaninch.	„	10 bis 20	
Broca	„	Diphtherie-H.-S.	lokal		
Lommel	„	Streptokokken-serum	subcutan	20,0	
Trembur	„	Serum Kaninch.	„	große Dosen	
„	„	Serum Hammel frisch	„		
Guibal	„	Serum Pferd	„	10 bis 20	Zur Operationsvorbereitung. Kaninchenserum unwirksam
Krauß	„	Diphtherie-H.-S. Nr. III	„	2,0 und 1,0	
Waeber	„	Serum?	„	5,0	Nabelblutung beim Neugeborenen: Gelatine ohne Erfolg
Enderlen	„	Bluttransfusion	Gefäßnaht		Wirkung dauert 4 bis 6 Wochen (3 Fälle)
Goodmann	„	„			$2^1/_2$ jähriges Kind
Schilling	„	Bluttransfusion defibriniert	intraven.	200 auf 750 ccm NaCl-Lös.	Calc. chlorat.; Adrenalin, Diphtherie-H.-S. 10%, Gelatine, Kochsalz erfolglos

Tabelle II (Fortsetzung).

Autor	Diagnose	Therapie	Art der Anwendung	Dosis	Bemerkungen
Plumier	Hämophilie	Pepton	subcutan	10 ccm 5 % Lösg.	8 Fälle
Perussia	"	"	"	0,5 bis 1,0 2tägig	Andere Methoden versagten
Schlößmann		Strumapreßsaft	lokal		Gelatine, Calcium, Sera ohne Erfolg
	Melaena neonatorum	Gelatine	subcutan		
Corpechot	"	Diphtherie-H.-S.	"	2mal 5,0	
Welch	"	Serum Mensch	"	3mal 10,0	12 Fälle. — Früher von 18 nach den üblichen Methoden 17 gestorben
Jennings	"	Pferdeserum	"	7,0	Blutungen aus Rectum und Blase
Merckens	"	Defibriniertes Menschenblut	intramuskulär	12,0	
Vincent	Hämorrhagische Diathesen des Neugeborenen	Transfusion	?	?	Tierisches Serum anfangs erfolglos, Infusion wirksam
Franz	Melaena neonatorum	Serum von Nabelschnurblut	subcutan	10 bis 25	5 Fälle. Serum 1 bis 4 Monate alt
Schloß und Commiskey	Haemophilia neonatorum	Blut	"		
Swain, Jackson, Murphy, Mosenthal	Melaena neonatorum	Direkte Transfusion aus Arterie in Vene			
Levison	Blutung post oper. aus Blase bzw. Gallenblase	Pferdeserum	lokal		Tamponade, Adstringentia. Serum subcutan wirkungslos
Kretschmer	Nierenblutungen	Adrenalin	subcutan	3mal 5,0	
Koch u. Klein	Uterusblutungen	Diphtherie-H.-S.	"		16jähriges Mädchen
Busse	"	Menschenserum frisch	"	10,0 mehrfach	10 Fälle mit wechselndem Erfolge
Goffe	"	Corpus luteum-Extrakt			Kein abschließendes Urteil
"	"	Thyreoidea-Extrakt			(Kein abschließendes Urteil)
Sehrt	"				
Silvestri	Blutungen aller Art	Calc. chlorat.	intraven.	100 bis 150 1 % Lösg.	
Boas	Hämorrhoidalblutungen	"	per os	20,0 10 % Lösg.	
Hogner	Nasen- u. Lungenblutungen	"	"	1,5 3 bis 4 stdl.	
Ansems	Nachgeburtsblutungen	Calc. lactic.	"	3,0 täglich	Prophylaktisch, 5 Fälle
de Vries	Blutungen	"			5 Fälle
v. den Velden	"	Natr. chlorat.	"	löffelweise	
"	"	Natr. bromat.	"	3,0 bis 4,0	
"	"	Kal. bromat.	"	3,0 bis 4,0	
Reverdin	"	Natr. sulfuric.	"	0,01 stündlich	

Tabelle II (Fortsetzung).

Autor	Diagnose	Therapie	Art der Anwendung	Dosis	Bemerkungen
Solt	Blutungen	Milch	per Klysma		
v. den Velden	„	Adrenalin	subcutan	0,5 mg	
„	„	„	per os	0,5 g	
Perlese	Klimakterische Blutungen	Thyreoidin	„	1 b. 2 Tabl. 3 mal tägl.	
Bonnaire	Purpura bei Sepsis	Streptokokken-serum	subcutan		
Tissier	Blutungen bei sept. Abort	Diphtherie-H.-S.	„		
Wirth	Nasenbluten bei Arteriosklerose	Pferdeserum frisch	„	20,0	
„	Blutung nach Tonsillotomie	Pferdeserum frisch	„	20,0	
„	Hämoptoe	Pferdeserum frisch	„	20,0	
Müller u. Saxl		Kalzine (Merck)	„		
Saxl		„	„		
Rubin	Hämorrhagische Diathese	Defibriniertes Menschenblut	intra-muskulär	40,0 3 mal	50 jährige Frau
John	Typhöse Darm-blutungen	„	„		6 Fälle
„	Hämorrhagische Diathese	„	„		1 Fall
Clough	Hämophilie? Menorrhagien	Pferdeserum	subcutan?	30 ccm alle 3 Mon.	14 jähr. Mädchen. Calciumchlorid ohne Erfolg, ebenso Secale usw.
Schreiber	Hämophilie	Trauben- oder Rohrzuckerlösg. 5 bis 20%	intraven.	bis zu 200 ccm	
„	Magenblutung	„	„	„	
„	Darmblutung (Typhus)	„	„	„	

XIV. Die Lehre vom Urobilin.

Von

Friedr. Meyer-Betz-Königsberg.

Literatur.

Achard, Ch., und Morfaux, P., Urobilinurie et la perméabilité rénale. Compt. rend. **51**. S. 50 bis 52.

Ajello, G., Contributo sperimentale alla genesi dell' urobilina nei liquidi cistici, transsudati ed essudati. Morgagni 1893 und Zentralbl. f. klin. Med. **15**. 1894. S. 502.

Bandler, V., Über den Einfluß der Chloroform- und Äthernarkose auf die Leber. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **1**. S. 303.

Bargellini, E., Sui rapporti della urobilinuria colle condizioni del tubo intestinale. Lo Speriment. 1892. Zit. nach Lemaire.

Bauer, R., Die Ehrlichsche Aldehydreaktion in Harn und Stuhl. Zentralbl. f. inn. Med. 1905. Nr. 34.

Beck, A., Über die Entstehung des Urobilins. Wiener klin. Wochenschr. 1895. Nr. 35.

v. Bergmann, E., Die Hirnverletzungen mit allgemeinen und mit Herdsymptomen. Volkmanns Vortr. Nr. 190. S. 1558 u. 1560.

Beyer, Zur Frage der Trionalvergiftungen. Deutsche med. Wochenschr. 1896. S. 6.

Bogomolow, R., Die Methoden der quantitativen Bestimmung des Urobilins im Harn. Petersburger med. Wochenschr. 1892. Nr. 16.

— Zur Harnfarbstofflehre. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1875. S. 210.

Biffi, U., Experimentelle Resultate und Beobachtungen über die Urobilinämie und über die Cholurie. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **57**. 1907. S. 367.

— Über das Vorkommen einer bedeutenden Menge von Urobilin im Blut menschlicher Leichen. Folia haemat. **4**. 1907. S. 533.

Brauer, L., Untersuchungen über die Leber. Zeitschr. f. physiol. Chem. **40**. 1903. S. 182.

Braunstein, A., Über den Nachweis des Urobilins und seine Ausscheidung bei Carcinom. Zeitschr. f. Krebsforsch. **1**. 1903. S. 15.

— Über Vorkommen und Entstehen von Urobilin im menschlichen Magen. Zeitschr. f. klin. Med. **50**. 1903. S. 159.

Brugsch, Th., und R. Retzlaff, Blutzerfall, Galle und Urobilin. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **11**. 1912. S. 508.

— und Yoshimoto, Blutzerfall, Galle und Urobilin. II. Mitt. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **8**. 1910.

Cavalli, G., Studio della bile in ordine al suo contenuto urobilinico e transformibilità in urobilina. Arch. ital. di clin. med. **25**. 1896. S. 394.

Charnas, D., Über die Darstellung, das Verhalten und die quantitative Bestimmung des reinen Urobilins und Urobilinogens. Biochem. Zeitschr. **20**. 1909. S. 401.

Chauffard und Rendu, Das Urobilin der Faeces und seine klinische Bedeutung. Presse méd. 1908. Nr. 69.

Chiodera, Über die verschiedene Reduzierbarkeit des Gallenfarbstoffs zu Urobilin. Gaz. med. di Torino. 1896. Ref. nach Malys Berichte. **28.** 1898. S. 374.
Clarens, J., Étude critique des differentes théories sur l'origine de l'urobiline. Toulouse 1903.
Clemens, P., Zur Ehrlichschen Dimethylamidobenzaldehydreaktion. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **71.** 1901.
Denigès, Bull. Soc. de Pharm. Bordeaux 1897. Zit. nach Lemaire.
Deroide, Compt. rend. Soc. biol. à Paris. **50.**
Dick, R., Über den diagnostischen Wert der Urobilinurie für die Gynäkologie. Arch. f. Gynäk. **23.** 1884. S. 13.
Disqué, Über Urobilin. Zeitschr. f. physiol. Chem. **2.** 1878/79. S. 259.
Doyon, M., und Cl. Gautier, Comparaison de l'action de Chloroforme et de l'éther sur la sécrétion urinale de l'urobiline. Compt. rend. Soc. biol. à Paris. **66.** 1909. S. 616.
Dreyfuß-Brissac, De l'ictère hémaphéique. Thèse de Paris. 1878.
Ehrlich, P., Über die Dimethylamidobenzaldehydreaktion. Die med. Woche. 1901. Nr. 15.
Eichholz, A., Urobilin and allied Pigments. Journ. of physiol. **14.** 1893. S. 326.
Engel und Kiener, Sur la cause de la reaction dite hémaphéique des urines. Compt. rend. **4.** 1887. S. 186. — Sur les rapports de l'urobilinurie avec l'ictère. Compt. rend. **4.** 1887. S. 225.
Eppinger, K., Zur Pathologie der Milzfunktion. Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 33 und 34.
— und D. Charnas, Was lehren uns quantitative Urobilinbestimmungen im Stuhl? Zeitschr. f. klin. Med. **78.** 1913. S. 387.
Erben, Fr., Die Urobilinurie als Symptom der Autohämolyse. Prager med. Wochenschr. 1904. S. 503.
Fischer, H., Zur Kenntnis der Gallenfarbstoffe. Zeitschr. f. physiol. Chem. **73.** 1911. S. 204.
— und Paul Meyer, Über Hemibilirubin und die bei der Oxydation des Hemibilirubins auftretenden Spaltprodukte. Zeitschr. f. physiol. Chem. **75.** 1911. S. 339.
— und E. Bartholomäus, Die Lösung der Hämopyrrolfrage. Berichte. **45.** S. 1979.
— und A. Hahn, Über die Molekulargröße des Hämins. Berichte. **36.** S. 2308.
— und Fr. Meyer-Betz, Über das Urobilinogen des Urins und das Wesen der Ehrlichschen Aldehydreaktion. Zeitschr. f. physiol. Chem. **75.** 1911. S. 232.
— — Über das Verhalten des Hemibilirubins beim Gesunden und Leberkranken. Münchner med. Wochenschr. 1912. Nr. 15.
— und Heinrich Röse, Über Bilirubinsäure, ein neues Bilirubinabbauprodukt. Berichte. **45.** 1912. S. 1579.
— — Über den Abbau des Bilirubins und der Bilirubinsäure. Berichte. **45.** 1912. S. 3274.
— — Zur Kenntnis der Gallenfarbstoffe. Zeitschr. f. physiol. Chem. **82.** 1912. S. 391.
— — Einwirkung von Natriummethylat auf Bilirubinsäure, Bilirubin und Hemibilirubin. Berichte. **46.** 1913. S. 439.
Fischler, F., Das Urobilin und seine klinische Bedeutung. Naumburg. 1906.
— Über die Wichtigkeit der Urobilinurie für die Diagnose von Leberaffektionen. Münchner med. Wochenschr. 1908.
— Zur Urobilinentstehung. Deutsche med. Wochenschr. 1908. S. 869.
— und K. Burdach, Über Phosphorvergiftung am Hunde mit partieller Leberausschaltung (Eckscher Fistel). Zeitschr. f. physiol. Chem. **78.** 1912. S. 435.
Fromholdt, G., Beiträge zur Urobilinfrage. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **9.** 1911. S. 268.
— Über das Verhalten des Urobilins im Kaninchenorganismus. Zeitschr. f. physiol. Chem. **53.** 1906. S. 345.

Fromholdt, G., und N. Nersesoff, Beiträge zur Urobilinfrage. 3. Mitteil. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **11**. 1912. S. 400.
— — 4. Mitteil. Ebenda. S. 404.
Fudakowsky, Über die Anwendung der Spektralanalyse zur Diagnose der Gelbsucht. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1869. S. 129.
Garrod, A., und F. Hopkins, On urobilin I. The unity of urobilin. Journ. of physiol. **20**. 1896. S. 112.
Gerhardt, C., Über Urobilinurie. Wiener med. Wochenschr. 1877. S. 576.
— D., Über Hydrobilirubin und seine Beziehungen zum Ikterus. Inaug.-Diss. Berlin 1889.
— Über Urobilin. Zeitschr. f. klin. Med. **32**. 1897. S. 303.
Georgiewski, Die Urobilinurie als konstantes Symptom des Typhus recurrens. Russki Wratsch. 1910. Nr. 4. Ref. nach Maly.
Giarré, La pathogenesi dell' urobilina. Lo sperimentale. **49**. S. 87.
— L'urobilinuria nell' età infantile. Ebenda. S. 99.
Gilbert und Herrscher, L'origine rénale de l'urobiline. Compt. rend. **54**. 1902. S. 795.
— — L'ictère hémaphéique. Presse méd. 27. Dez. 1902.
— und Lereboullet, La cholémie familiale. Semaine méd. 24. Juli 1901.
Grimbert, zit. nach Lemaire.
Grimm, F., Über Urobilin im Harn. Virchows Arch. **132**. 1893. S. 246.
Grigaut, Recherches de l'urobiline dans le sang et dans les humeurs de l'organisme. Compt. rend. **66**. 1909. S. 725.
Großmann, J., Beitrag zur Technik und zur klinischen Verwertung der Ehrlichschen Aldehydreaktion. Wiener med. Wochenschr. **62**. 1912. S. 3384.
Gualdi, zit. nach Neubauer und Vogel. S. 1410.
Hammarsten, O., Lehrbuch der physiologischen Chemie. 6. Aufl. Wiesbaden 1907.
Hanssen, O., Über Urobilinurie. Norsk Magazin for Lägerdenskaben. **70**. 1912. S. 1173.
Hayem, Du Sang. Paris 1889.
Harley, Vaughan, Origine of urobiline. Brit. med. Journ. 1896. S. 899.
Herscher, L'origine rénale de l'urobiline. Thèse de Paris 1902.
Hildebrandt, W., Studien über Urobilin und Ikterus. Zeitschr. f. klin. Med. **59**. 1906. S. 351. Literatur!
— Zur Urobilinfrage. Deutsche med. Wochenschr. 1908. S. 489.
— Über Vorkommen und Bedeutung des Urobilins im gesunden und kranken Organismus, insbesondere auch seine Beziehungen zum Ikterus. Münchner med. Wochenschr. 1909. S. 710 u. 763.
— Über Urobilin im Blut. Münchner med. Wochenschr. 1910. S. 2574.
— Die Bedeutung der Urobilinurie für Diagnose und Prognose der croupösen Pneumonie. Zeitschr. f. klin. Med. **73**. 1911. S. 189.
— Das klinische Verhalten der Leber bei Erysipel usw. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **25**. 1912. S. 247.
Hopkins, F., und A. Garrod, On urobilin II. The percentage composition of urobilin. Journ. of physiol. **22**. 1897. S. 451.
Hoppe-Seyler, F., Einfache Darstellung von Harnfarbstoff aus Blutfarbstoff. Berichte. **7**. S. 1065.
— G., Über die Ausscheidung des Urobilins in Krankheiten. Virchows Arch. **124**. 1891. S. 30.
— Über die Einwirkung des Tuberkulins auf die Gallenfarbstoffbildung.
Jaffé, M., Beitrag zur Kenntnis der Gallen- und Harnpigmente. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1868. S. 243.
— Über die Fluorescenz des Harnfarbstoffs. Ebenda. 1869. S. 177.
— Zur Lehre von der Eigenschaft und der Abstammung der Harnpigmente. Virchows Arch. **47**. 1869. S. 405.
— Über das Vorkommen von Urobilin im Darminhalt. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1871.

v. Jaksch, Über Urobilinogenämie. Münchner med. Wochenschr. **1911**. S. 746.
Id, Die Urobilinausscheidung im Kindesalter. Arch. f. Kinderheilk. **24**. S. 281.
Jolles, A., Über den Nachweis von Urobilin im Harn. Pflügers Arch. **61**. 1895. S. 23.
Jonaß, A., Klinische Beobachtungen über die Ehrlichsche Aldehydreaktion bei Kreislaufstörungen. Wiener klin. Wochenschr. **25**. 1912. S. 375 bis 379.
Justi, K., Beobachtungen über Urobilinurie in der Tropenpraxis. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **16**. 1912. S. 443 bis 450.
Kast und Mester, Über Stoffwechselstörungen nach länger dauernder Chloroformnarkose. Zeitschr. f. klin. Med. **18**. 1891. S. 469.
Katz, A., Die klinische Bedeutung der Urobilinurie. Wiener med. Wochenschr. 1891. Nr. 28 bis 32.
Kiener und Engel, Sur les conditions pathogéniques de l'ictère et ses rapports avec l'urobilinurie. Arch. de phys. 1887. S. 198.
Kimura, T., Untersuchungen der menschlichen Blasengalle. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **79**. S. 274 bis 289.
Kunkel, A., Über das Auftreten verschiedener Farbstoffe im Harn. Virchows Arch. **79**. 1880. S. 455.
Küster, W., Das Hämatin und seine Abbauprodukte. Abderhaldens Handbuch d. biochem. Arbeitsmethoden. **2**. S. 617.
Ladage, A., Bijdrage tot de Kennis der urobilinurie. Diss. Leiden 1899. Zit. nach Maly.
Langhans, Th., Beobachtungen über Resorption der Extravasate und Pigmentbildungen in denselben. Virchows Arch. **49**. 1870. S. 66.
Langstein, Über paroxysmale Hämoglobinurie. Med. Klin. 1905. Nr. 1.
Lavalle, Pierre, Bull. d. sciences Pharm. **17**. 1910. S. 105 bis 107.
Lemaire, Louis, L'urobiline. Sa valeur seméiologique. Thèse de Paris. 1905.
Lesieurs und Monod, Die Bedeutung der Urobilinurie. Compt. rend. **64**. 1908. S. 343.
v. Leube, Beitrag zur Lehre vom Urobilinikterus. Sitzungsber. d. physikal.-med. Gesellsch. Würzburg 1888.
Macfadyen, Nencki und Sieber, Untersuchungen über die chemischen Vorgänge im menschlichen Dünndarm. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **28**. 1891. S. 323.
Mac Munn, Researches into the colouring matters of human urine etc. Proc. Roy. Soc. **31**. 1881. S. 26.
— Further researches etc. Ebenda. S. 206.
Magnus-Levy, Über die Säurebildung bei der Autolyse der Leber. Hofmeisters Beitr. **2**. 1902. S. 261.
Malkoff, G., Zur Pathologie des Ikterus. Diss. Petersburg 1897.
Maly, R., Künstliche Umwandlung von Bilirubin in Harnfarbstoff. Annalen d. Chemie. **161**. 1871. S. 368.
— Untersuchungen über die Gallenfarbstoffe. Ebenda. **163**. 1872. S. 77.
— Abwehr in Angelegenheit des Hydrobilirubins (Urobilins). Pflügers Arch. **20**. 1879. S. 331.
Mandry, Über den diagnostischen Wert der Urobilinurie für die Gynäkologie. Arch. f. Gynäk. **45**. 1894. S. 446.
Marchlewski, L., und Nencki, Über die Umwandlung des Phytocyanins in Hämopyrrol und Urobilin. Berichte. **34**. 1901. S. 1687.
Méhu, Méthode d'extraction des pigments d'origine animale. Journ. de pharm. etchim. August 1878.
Meidel, A., Über das Vorkommen und die Bildung von Urobilin im menschlichen Magen. Zentralbl. f. inn. Med. **24**. 1903. S. 321.
Meyer, E., und E. Emmerich, Über paroxysmale Hämoglobinurie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **96**. 1909. S. 287.
Meyer-Betz, F., Untersuchungen über die biologischen Wirkungen des Hämatoporphyrins usw. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **112**. 1913. S. 476.

Müller, Friedrich, Untersuchungen über Ikterus. Zeitschr. f. klin. Med. **12.** 1887. S. 45.
— Über Ikterus. Verhandl. d. schles. Gesellsch. f. vaterl. Kultur. 1892. S. 1.
— Kongr. f. inn. Med. **11.** 1892. S. 118.
Munk, Fr., Ein Fall von akuter Lebercyste mit operativer Heilung. Berl. klin. Wochenschr. 1912. S. 1274.
Münzer, E., und F. Bloch, Über den Nachweis des Urobilinogens und des Urobilins und die klinische Bedeutung dieser Körper. Arch. f. Verdauungskrankh. **17.** 1911. S. 260.
Naegeli, O., Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig 1912.
Nencki und Rotschy, Zur Kenntnis des Hämatoporphyrins und des Bilirubins. Sitzungsber. d. mathemat.-naturwissensch. Klasse d. Akad. zu Wien. **98** IIb. 1890. S. 545.
— und Sieber, Über das Hämatoporphyrin. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **24.** S. 442.
— — Untersuchungen über den Blutfarbstoff. Ebenda. **18.**
— und Zaleski, Über die Reduktionsprodukte des Hämins. Berichte. **34.** 1901. S. 997.
Neubauer, O., Über die Bedeutung der neuen Ehrlichschen Farbenreaktion (Dimethylamidobenzaldehyd). Münchner med. Wochenschr. 1903. Nr. 42. S. 1846, und Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Morphol. u. Physiol. München, Juli 1903.
— und Vogel, Analyse des Harns. Wiesbaden 1913.
Le Nobel, Über die Einwirkung von Reduktionsmitteln auf Hämatin und das Vorkommen der Reduktionsprodukte im pathologischen Harne. Pflügers Arch. **40.** 1887. S. 501.
Oppenheim, Über die gelbe Diazoreaktion. Diss. Berlin 1885.
Pappenheim, A., Kurze Notiz zur Ehrlichschen Dimethylamidobenzaldehydreaktion. Berliner klin. Wochenschr. 1903. Nr. 2.
Patella e Accoromboni, L'urobilinuria nell' itterizia. Riv. crit. di clinica med. 1891. S. 465.
Piloty, O., und E. Dormann, Über die sauren Spaltstücke des Hämins. Berichte. **46.** 1913. S. 1002.
— und S. Thannhauser, Über die Konstitution des Blutfarbstoffes. Annalen d. Chem. **390.** 1912. S. 191.
Poncet, De l'ictère hémaphéique traumatique. Thèse de Paris. 1876.
Pröscher, Zur Kenntnis der Ehrlichschen Dimethylamidobenzaldehydreaktion. Zeitschr. f. physiol. Chem. **31.** S. 520.
— Weitere Untersuchungen usw. Deutsche med. Wochenschr. 1903. S. 927.
Quincke, Beiträge zur Lehre vom Ikterus. Virchows Arch. **95.** 1884. S. 125.
— und Hoppe-Seyler, Die Krankheiten der Leber. Wien 1899.
Rach, E., und A. v. Reus, Über die Urobilinurie bei Masern. Zeitschr. f. Kinderheilk. **2.** 1911. S. 460.
Riva, A., Neues über die Genese des Urobilins. Gaz. med. di Torino. **47.** Ref. nach Maly. **27.** 1897. S. 319.
— Semiologie des Urobilins im Darmkanal. Arch. ital. di clinica med. **35.** Ref. nach Maly. **28.** 1898. S. 373.
Rohde, E., Über Farbenreaktionen der Eiweiße. Zeitschr. f. physiol. Chem. **44.** 1905. S. 161.
Roth und Herzfeld, Über das Vorkommen von Urobilin und Bilrubin im menschlichen Blutserum. Deutsche med. Wochenschr. 1911. S. 2129.
Rubin, Über den Verlauf der Urobilinurie beim Typhus abdominalis. Münchner med. Wochenschr. **54.** 1907. S. 507.
Saillet, De l'urobiline dans les urines normales. Rev. de méd. 1897. S. 109.
Salkowski, Über die spontane Zersetzung des Bilirubins. Zeitschr. f. physiol. Chem. **12.** 1888.
— Über den Nachweis der Albumosen im Harn und die Darstellung von Urobilin. Berliner klin. Wochenschr. 1897. S. 353.

Schlesinger, K., Zum klinischen Nachweis des Urobilins. Deutsche med. Wochenschr. 1903. Nr. 32.
Schmidt, A., Über Hydrobilirubinbildung im Organismus unter normalen Verhältnissen. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1895.
— Über den Nachweis und die Bestimmung des Indols in den Faeces mittels der Ehrlichschen Dimethylamidobenzaldehydreaktion. Münchner med. Wochenschr. 1903. Nr. 17.
Schmidt, W., Über Funktionsprüfungen der Leber mittels Lävulose bei Infektionskrankheiten mit gleichzeitiger Berücksichtigung der Urobilinausscheidung. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **100**. 1910. S. 369 bis 386.
Simpson, G. C., and E. Edie, On haemoglobin metabolism in malarial fever. Ann. of trop. med. and parasit. **6**. 1912. S. 443.
v. Stark, Der Indoxyl- und Urobilingehalt des Harns bei der sogenannten Schulanämie. Jahrb. f. Kinderheilk. **52**. 1900. S. 420.
Steensma, Urobilin und die klinische Bedeutung der Urobilinurie. XII. Neederl. Natur- en Geneesk. Kongr. 1909. S. 384 bis 388. Zit. nach Maly.
— Über die Urobilinuntersuchung der Faeces. Neederl. Tijdschr. v. Geneesk. **1**. 1907. S. 273. Zit. nach Maly.
— Urobilin bei Zuckerkrankheit. Ebenda. **2**. 1911. S. 1365 bis 1368. Zit. nach Maly.
Stich, C., Urobilin in Ascitesflüssigkeit. Münchner med. Wochenschr. 1901. S. 1751.
Tarchanoff, Fürst Johannes, Über die Bildung von Gallenpigment aus Blutfarbstoff im Tierkörper. Pflügers Arch. **9**. 1874. S. 53 u. 329.
Tefick und Ibrahim, Beiträge zur Frage des Urobilins. Zeitschr. f. Urologie. **3**. 1909. S. 703 bis 711.
Thomas, Urobilinogen, seine klinische Bedeutung, seine chemischen Eigenschaften und seine Farbenreaktionen (Ehrlichsche Aldehyd- und eigelbe Diazoreaktion). Inaug.-Diss. Freiburg 1907.
Thudichum, Das sogenannte Urobilin und die damit in Verbindung gesetzten physiologischen und pathologischen Hypothesen. Virchows Arch. **150**. S. 586 bis 588.
Tissier, Sur la pathologie de la sécrétion biliaire. Thèse de Paris. 1889.
Troisier, Urobilinaemie hémolytique. Compt. rend. **66**. S. 739 bis 740.
Tsuchiya und Brugsch, Beiträge zur Frage der Urobilinausscheidung. Zeitschr. f. exper. Path. u. Pharm. **7**. 1911. S. 352 bis 362.
Tugendreich, Urobilinurie im Kindesalter. Arch. f. Kinderheilk. **38**. 1904. S. 203 bis 208.
Van Lair und Masius, Über einen neuen Abkömmling des Gallenfarbstoffs im Darminhalt. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1871.
Vierordt, A., Das Absorptionsspektrum des Urobilins. Zeitschr. f. Biol. **9**.
Viglezio, Sulla pathogenesi dell' urobilinuria. Lo sperimentale. 1891. S. 225.
Weiß, M., Die Bedeutung des Urochromogens für die Prognose und Therapie der Lungentuberkulose. Münchner med. Wochenschr. 1911. S. 1348.
Wester, Urobilin und Urobilinurie bei Tieren. Zeitschr. f. Tiermed. **16**. 1912. S. 467 bis 477.
Winter, Recherche de l'urobiline dans la bile. Compt. rend. 1889.
Zaleski, Über einige gemeinsame Reaktionen von Polymeren des Pyrrols sowie des Urobilins. 1904. Ref. nach Maly. **35**. S. 404.

I. Die Entwicklung der Chemie des Urobilins.

1. Die älteren Arbeiten über das Urobilin*).

1868 veröffentlichte Max Jaffé einen Beitrag zur Kenntnis der Gallen- und Harnpigmente. Er berichtete über die spektralen Erschei-

*) Es erschien nicht zweckmäßig, die Arbeiten über Harnfarbstoffe, die Jaffés Publikation vorausgingen, an diesem Ort zu besprechen. Soweit sie, wie das Hämapheïn, einen Einfluß auf die Lehre vom Urobilin gewonnen haben, finden sie sich später erwähnt.

nungen, die bei der Oxydation von Gallenpigment nach Gmelin nacheinander auftreten, sowie über die Entdeckung eines roten Farbstoffs, den er im salzsauren Extrakt von menschlicher und Hundegalle beobachtet hatte. Er hob die vollkommene Ähnlichkeit dieses Farbstoffs „mit dem normalen Harnpigment, oder richtiger vielleicht einem der Farbstoffe des normalen Harns“ hervor und gab an, daß er beide für identisch halte. Beide zeigten bei spektroskopischer Untersuchung ihrer Lösungen ein zwischen den Frauenhoferschen Linien b und F gelegenes Absorptionsband, das in alkalischer Lösung etwas mehr gegen b rückt und schmäler wird.

1869 erschien in Virchows Archiv eine ausführlichere Arbeit über diesen jetzt genauer studierten Farbstoff des Urins, den Jaffé weiterhin Urobilin nannte. Seine Untersuchungen gingen von der Tatsache aus, daß normaler und pathologischer Harn im durchfallenden Licht fluoresciert und er hatte sich die Aufgabe gestellt, diesen Farbstoff zu isolieren. Nach vielfachen vergeblichen Bemühungen machte er im Verlaufe von Kreatininbestimmungen nach Neubauers Methode zusammen mit Unruh die Beobachtung, daß das Filtrat von der Chlorzink-Kreatininfällung des Harns stark fluorescierte. Er konnte nun nachweisen, daß diese in der Lösung als Zinksalz fluorescierende Substanz mit der fluorescierenden Substanz des Harns vor der Verarbeitung identisch war, und daß auch der von ihm in der Galle nachgewiesene Farbstoff die gleiche Fluorescenz zeigte.

Die Methode der Chlorzinkfällung benuzte Jaffé, den Farbstoff aus Harn darzustellen. Als Ausgangsmaterial dienten die stark gefärbten Urine Fiebernder. Er versetzte den Harn mit einem Überschuß von Ammoniak, filtrierte von den Erdphosphaten ab und fällte mit wässeriger oder alkoholischer Chlorzinklösung. Die roten oder rotbraunen Zinkniederschläge wurden nach Reinigung mit Ammoniak wieder gelöst, mit Bleizucker gefällt. Der durch schwefelsäurehaltigen absoluten Alkohol zerlegte Niederschlag bildete in konzentriertem Zustande eine rotgelbe Lösung, die zunächst das Licht vom violetten Spektralende her bis zur Linie b vollkommen absorbierte und bei weiterer Verdünnung ein Absorptionsband zwischen den Frauenhoferschen Linien b und F zeigte. Mit Ammoniak alkalisch gemacht, wurde die Lösung hellgelb, und fluorescierte manchmal schon so; die Fluorescenz trat aber meist erst nach Zusatz eines beliebigen Zinksalzes in Erscheinung. Neben den Zinksalzen waren nur einige Kalk- und Bariumsalze befähigt, die Fluorescenz hervorzurufen. Das Pigment selbst wurde aus der Lösung mit Chloroform extrahiert. Jaffé erhielt auf diese Weise immer nur geringe Mengen eines amorphen, „etwa harzähnlichen“ Körpers von roter Farbe, der sich in Alkohol, Äther und Chloroform erst mit braungelber, bei der Verdünnung mit gelber, schließlich mit schwach roter Farbe löste.

Obwohl normaler Urin ohne weiteres ein deutliches Absorptionsband nicht erkennen läßt, konnte Jaffé doch nach Bleiessigfällung von 100 bis 200 ccm normalen Harns im Bleiessigniederschlag regelmäßig das neuentdeckte Pigment nachweisen, so daß er zu der Überzeugung kam, einen normalen Bestandteil des Urins vor sich zu haben. Wenn er auch seine anfängliche Meinung, das Harnpigment isoliert zu

haben, dahin ändern mußte, daß außer seinem Farbstoff noch andere Pigmente im Harn anzunehmen seien. Es gelang ihm außerdem, zu zeigen, daß der Farbstoff in dem Harn Fiebernder, den er, weil stärker fluorescierend, zunächst für seine Untersuchungen herangezogen hatte, nach seinen physikalischen Eigenschaften, mit dem des normalen Harns übereinstimmte, trotzdem er im ersteren Fall die Chlorzinkfällung, im zweiten den Bleiessigniederschlag zur Darstellung verwendet hatte, da er mit der elektiver arbeitenden Chlorzinkmethode bei normalem Harn der geringen Ausbeute wegen nicht zum Ziel gelangte.

Jaffé nahm daher an, daß sowohl unter normalen wie pathologischen Verhältnissen der gleiche Farbstoff im Harn vorkomme. Von ganz prinzipieller Wichtigkeit war die weitere Erkenntnis, daß der von ihm entdeckte Farbstoff nicht vorgebildet im Urin sich fand, daß er sich erst aus einem Chromogen beim Stehen an der Luft — wie Jaffé annahm, durch Aufnahme von atmosphärischem Sauerstoff — bildet. Dem Chromogen fehlten die spektralen Eigenschaften des Farbstoffs selbst. Der Übergang des Chromogens ins Pigment konnte an einem Nachdunkeln des Urins erkannt werden.

Bei der Beantwortung der Frage nach der Abstammung des Farbstoffes ging Jaffé von der schon immer angenommenen Vermutung aus, daß die Harnfarbstoffe von den Pigmenten der Galle abstammen. Er glaubte zunächst den Beweis dafür erbracht, als er den Einfluß der Oxydation mit salpetriger Säure auf Bilirubin untersuchte und dabei auf ein Absorptionsband von durchaus gleichen Eigenschaften, wie das des Fieberharns war, stieß. Die weitere Untersuchung zeigte aber, daß die Eigenschaften beider Pigmente differierten, indem der Harnfarbstoff in alkalischer Lösung einen Streifen zeigte und zudem die oben geschilderte Fluorescenz darbot, Reaktionen, die beide dem Oxydationsprodukt des Bilirubins fehlten. Der chemische Weg hatte sich somit zum Nachweis der Abstammung des neuentdeckten Harnfarbstoffs vom Gallenpigment als ungangbar erwiesen. Es blieb der experimentelle.

Jaffé sagte sich, wenn ein Tier, das für gewöhnlich kein Urobilin produziert, diesen Stoff nach Fütterung mit chemisch reinem Bilirubin auszuscheiden beginnt, so ist damit entschieden, daß dieser Stoff aus dem Bilirubin stammt. Als solche Tiere fand Jaffé zum Versuch sowohl den Hund, wie das Kaninchen geeignet. Beide scheiden den fraglichen Farbstoff zwar mit der Galle, für gewöhnlich aber nicht im Harn aus.

Ein entsprechender Versuch, sowohl am Hund wie am Kaninchen angestellt, ergab negatives Resultat; die subcutan einverleibte Bilirubinlösung verursachte keine Änderung des Harnbefunds. Erst nachdem der Farbstoff intravenös in die Jugularis und wiederholt appliziert wurde, trat vom dritten Tage des Versuchs ab ein deutlicher Urobilinstreifen im Harn auf, doch reichte die Menge des entleerten Urins zu einer Isolierung und Vergleichung des Farbstoffs, mit den früher aus menschlichem Harn gewonnenen Präparaten nicht aus, außerdem war das Tier durch die

Einspritzung so geschädigt, daß es unter Abmagerung nach acht Tagen starb.

Jaffé hat an seinen Versuchen selbst Kritik geübt: „Der scheinbar positive Erfolg dieser Experimente muß, selbst wenn es sich wirklich um Urobilin gehandelt haben sollte, mit Vorsicht gedeutet werden. Das Auftreten des Urobilins kann — wofür besonders das späte Erscheinen desselben am 3. Tage nach der letzten Einspritzung spricht — die Folge des unzweifelhaft krankhaften, vielleicht febrilen Zustandes gewesen sein, in den das Tier durch die zahlreichen subcutanen Injektionen und durch die Unterbindung beider V. jugulares versetzt wurde."

Er ließ also eine genetische Beziehung des roten Harnpigments zum Bilirubin offen. Dagegen glaubte er mit Sicherheit ermittelt zu haben, daß die Substanz aus der Galle stamme, da sie sich dort mit allen ihren Eigenschaften beim Menschen sowohl als beim Hund und Kaninchen nachweisen ließ. Er stützte sich dabei auf Spektraluntersuchungen alkoholischer Gallenextrakte bei saurer wie alkalischer Reaktion, sowie auf die auch hier vorhandene Fluorescenz des Zinksalzes und er glaubte sich danach berechtigt, den von ihm entdeckten Farbstoff mit dem Namen Urobilin zu belegen.

Die erste Nachprüfung der Jafféschen Arbeiten brachte keinen neuen Gesichtspunkt. Fudakowsky konnte nur die sämtlichen Angaben Jaffés, soweit sie in seiner ersten Mitteilung enthalten waren, bestätigen.

Dagegen gelang es, kurz nach der Entdeckung des Urobilins Van Lair und Masius, im Kot einen Farbstoff nachzuweisen, der von ihnen Sterkobilin genannt wurde und von dem sie annahmen, daß er ein Umwandlungsprodukt der in den Darm abgeschiedenen Galle sei. Die Autoren gaben gewisse Unterschiede zwischen dem Stercobilin und Urobilin an, hatten aber zweifellos viel unreinere Präparate als Jaffé in Händen gehabt.

Die Umwandlung des Bilirubins zu Urobilin auf chemischem Wege, die Jaffé nicht gelang, glaubte Maly erhalten zu haben, indem er statt der Oxydation die Reduktion anwandte. Er ließ auf eine Lösung von Bilirubin in verdünnter Kali- oder Natronlauge Natriumamalgam einwirken und fällte das Reduktionsprodukt durch Salzsäure als rotbraunes voluminöses Pigment. Da die physikalischen Eigenschaften dieses Körpers (Spektralband zwischen den Linien b und F, Fluorescenz mit Chlorzink) mit denen des Urobilins übereinstimmten, trug Maly kein Bedenken, den Körper als identisch mit Jaffés Urobilin zu erklären. Er nannte ihn Hydrobilirubin, weil er ihn aus Bilirubin durch Aufnahme von Wasser und Wasserstoff entstanden dachte.

In ähnlicher Weise, nämlich durch Reduktion mit Zinn- und Salzsäure, erhielt auch Hoppe-Seyler aus Hämatin und Hämoglobin Urobilin. Seine Entdeckung eröffnete, wie Hoppe-Seyler meinte, die Aussicht, aus der Menge des ausgeschiedenen Urobilins einen Maßstab für die Größe des Erythrocytenzerfalls im Organismus

zu gewinnen, da das Urobilin direkt beim Zerfall der Erythrocyten entstanden und dann ausgeschieden worden sei. Hoppe-Seyler glaubte auch als Zwischenprodukte der Umwandlung des Blutfarbstoffs zum Urobilin die Gallenfarbstoffe sicher ansehen zu können, d. h. ein Problem gelöst zu haben, das heute noch immer nicht chemisch einwandfrei klargestellt ist.

Maly zweifelte wie Jaffé nicht daran, daß Urobilin und Sterkobilin miteinander identisch seien. Er stellte sich vor, daß die im Darm vor sich gehenden Fäulnisvorgänge Veranlassung zur Reduktion des Bilirubins zu Urobilin geben, ein Vorgang, den Maly auch im Reagensglas nachgeahmt hatte.

Dagegen nahm Hoppe-Seyler, da er Urobilin im Blutserum nicht nachweisen konnte, auf Grund seiner Versuche über die Reduktion des Hämins eine direkte Entstehung des Urobilins aus dem Blutfarbstoff im Organismus an. Er ist der erste Vertreter der histiogenen Theorie, während Maly der enterogenen, Jaffé der hepatogenen Theorie zuneigt.

In durchaus gleicher Weise wie Maly, nämlich durch Reduktion einer Bilirubinlösung mit Natriumamalgam versuchte Disqué vom Bilirubin zum Urobilin zu gelangen. Nach Malys Vorschrift sollte die Reduktion so lange fortgesetzt werden, bis die Flüssigkeit rotbraun sei und sich nicht mehr heller färbe. Nach Disqués Untersuchungen wird bei energischerer Reduktion das Reduktionsgemisch fast farblos und an der Luft unter Sauerstoffaufnahme erst allmählich dunkler, und die so entstandene Lösung entfärbte sich (nach Disqué!) immer wieder bei neuer Reduktion mit Natriumamalgam. Er kam zu dem Schluß, daß das von Maly dargestellte Urobilin als reiner Körper nicht angesehen werden könne.

Disqué hat das farblose Produkt, das er nach Reduktion von Bilirubin als helle Lösung erhielt, reduziertes Urobilin benannt und für identisch mit dem Chromogen Jaffés erklärt. Auch das Chromogen geht an der Luft wie das künstliche reduzierte Urobilin in Urobilin über und läßt sich durch Natriumamalgam wieder (tatsächlich nicht vollständig!) reduzieren. Das gleiche gilt vom Chromogen pathologischer Urine.

Disqué erkannte schon, daß die Menge des im Harn vorhandenen Urobilins nicht, wie Jaffé erst vermutet und Bogomolow es später als Gesetz angegeben hatte, durch Fieber als solches bedingt sei und mit dessen Intensität schwanke. Bei sehr hohem Fieber ist oft kein Urobilin im Harn spektroskopisch nachzuweisen.

Maly hat den wichtigen Befund Disqués, daß bei der Reduktion von Bilirubin mit Natriumamalgam ein farbloser Körper entstehe, ungemein scharf zurückgewiesen. Er kennzeichnete die Arbeit als „einen physiologisch-chemischen Schülerversuch, deren Publikation Hoppe-Seylers Laboratorium fabrikmäßig betriebe“ und führte als Beweis seiner eigenen Anschauung einen Versuch an, in dem er Hydrobilirubin mit Natriumamalgam wieder reduzierte. Er mußte zugeben, daß eine Aufhellung der Probe eingetreten war, da er aber fand, daß bei der

weiteren Verarbeitung der zum zweitenmal reduzierten Probe auf Hydrobilirubin ein Präparat erhalten wurde, das ein mit dem Ausgangspräparat indentisches Verhalten aufwies, glaubte Maly damit die Reinheit seines Hydrobilirubins für erwiesen und erklärte Herrn Disqués Art auf Grund seiner schülerhaften Versuche Beschuldigungen auszusprechen, für eine unvorsichtige Leichtfertigkeit. Und doch hatte schon früher Städler bei dem gleichen Versuch, obwohl er nur geringe Mengen von Bilirubin in Händen gehabt haben kann, erkannt, daß bei dem Reduktionsprozeß ein Leukofarbstoff entstehe, aus dem bei der folgenden Oxydation Bilirubin zurückgebildet werde und er hatte in richtiger Erkenntnis des Wesens der Reaktion den Prozeß schon mit dem Verhältnis von Indigweiß zu Indigo verglichen. Die neuesten Untersuchungen Hans Fischers haben Maly vollends ins Unrecht gesetzt.

Jaffé hatte das Sterkobilin von Van Lair und Masius mit seinem Urobilin als identisch anerkannt. Maly und Hoppe-Seyler nahmen ebenfalls an, daß ihre auf künstlichem Wege erhaltenen Produkte mit dem Urobilin des Harns identisch seien.

Nicht so Mac Munn. Für ihn bezeichnet der Ausdruck Urobilin einen Gattungsbegriff für verschiedene Oxydationsstufen des Bilirubins. Er unterscheidet verschiedene Urobiline. Ein „febriles oder pathologisches Urobilin“ aus dem Harn Fiebernder durch Bleiacetat gefällt, ist identisch mit dem Urobilin Jaffés und Malys Hydrobilirubin. Ein Urobilin, das sich spektroskopisch in der Galle von Mensch, Maus, Schwein, Ochse und Schaf nachweisen läßt, ist von diesem febrilen Urobilin nur wenig verschieden. Da Mac Munn die Beobachtung machte, daß nach Pfortaderthrombose kein Urobilin in der Galle sich fand, so verlegte er den Ort der Bildung des Gallenurobilins in den Darmkanal. Das „normale Urobilin“ setzt er dem Choletelin gleich. Es hat andere spektrale Eigenschaften wie das febrile. Auch glaubte Mac Munn, das normale Choletelin des Serums werde in den Nieren zum Chromogen des Urobilins reduziert. Endlich existiert nach Mac Munn noch ein intermediäres Urobilin, das in seinen Eigenschaften zwischen den anderen Urobilinen stehe. Das Stercobilin der Faeces ist vom „febrilen Urobilin“ kaum zu unterscheiden. Das „febrile Urobilin“ findet sich aber nicht nur beim Fieber, sondern auch bei fieberlosen Leberkrankheiten, bei Dyspepsie, Bronchitis, Herzleiden.

Mac Munn gab auch an, durch Behandlung des Biliverdins durch Oxydations- und Reduktionsmittel Urobilin erhalten zu haben. Trotzdem hielt er die Entstehung des Urobilins für einen Oxydationsvorgang, und zwar sollte durch die Salzsäure des Magens das Urobilin erzeugt werden.

Die experimentelle Umwandlung des Hämatins in urobilinähnliche Produkte nahm Le Nobel wieder auf. Hämatin in schwefelsaurem Alkohol gelöst wurde in der Sonnenwärme mit Zink oder Zinn reduziert und die verschiedenen nacheinander auftretenden Produkte untersucht. Le Nobel gelangte so — nach seiner Beschreibung —

über Hämatoporphyrin, Hämatoporphyrinoidin und das Urohämatin Mac Munns zu einem Präparat, das alle Eigenschaften des Hydrobilirubins zeigte. Als er dieses Präparat aber mit Urobilin aus Harn und Faeces verglich, zeigte sich, daß die aus Hämatin erhaltene Substanz in Chloroform sehr leicht andere Spektraleigenschaften annahm, und daß sie durch Eindampfen ihrer sauren alkoholischen Lösung in ein Gemenge anderer Stoffe überging, was bei Urobilin und Stercobilin nicht der Fall war. Ihre Fluorescenz war auch viel schwächer. Er nannte diese Substanz deshalb Urobilinoidin. Es zeigte sich aber auch, daß nicht nur dieses Präparat, sondern auch Malys Hydrobilirubin mit Urobilin nicht identisch sich verhielt. Ein allerdings mehrere Jahre altes Hydrobilirubinpräparat Malys zeigte als Zinksalz 3 Absorptionsstreifen. Es war ihm nach Le Nobel Bilicyanin beigemischt.

Um aus der großen Verwirrung, die jetzt schon entstanden war, herauszukommen, schlägt Le Nobel vor, das normale Harnpigment nach Jaffé Urobilin zu nennen, die Leukoverbindung Urobilinogen (hier finde ich diesen Ausdruck zum erstenmal in der Literatur). Das Urobilin betrachtet er aber als nicht identisch mit Hydrobilirubin und nimmt außerdem im pathologischen Harn noch zwei andere Pigmente an das Hydrobilirubin und das Urobilinoidin, „beide vielfach miteinander übereinstimmend“. Nimmt man noch dazu, daß er auch Harn- und Koturobilin für nicht vollkommen identisch hält, so unterliegt es keinem Zweifel, daß er eine ganz wesentliche „Vereinfachung“ erzielt hat. — Le Nobel hatte über die Unzulänglichkeit der für die Identifizierung von verschiedenen ähnlichen Produkten verwandten Proben Klage geführt, war selbst in den gleichen Fehler verfallen und hatte damit geendigt, die Menge der Urobiline um ein weiteres ebenso schlecht charakterisiertes Produkt zu vermehren, das er aus Blutfarbstoff erhalten hatte, obwohl er selbst sagt, daß der Zusammenhang zwischen Blutfarbstoff und Urobilin, wie er seit mehreren Dezennien von den verschiedenen Pathologen angenommen ist, durch keinen einzigen physiologisch-chemischen Versuch (einwandfrei meint er) gestützt war.

Die Arbeiten von Mac Munn und Le Nobel sind nur Beispiele für eine ganze Reihe von Arbeiten, von denen nur noch die von Eichholz und Jolles namhaft gemacht werden sollen. Sie alle beweisen auf Grund zur Differenzierung, vor allem aber Identifizierung vollkommen ungeeigneter Methoden, daß die verschiedenen von ihnen als Urobiline dargestellten Produkte nicht einheitlich und von dem Hydrobilirubin Malys verschieden sind. Es lohnt nicht, näher auf die Details dieser Arbeiten einzugehen. Ebensowenig soll auf die verschiedenen zum Vergleich herangezogenen oder mit den Urobilinen identischen Stoffe eingegangen werden, die fast in jeder Arbeit auftauchen, aber nie mehr von späteren Untersuchern in gleicher Form und mit vollkommen gleichen Eigenschaften erhalten worden sind.

Die Mangelhaftigkeit der angewandten chemischen Methoden veranlaßten D. Gerhardt, der unter Friedrich Müllers Leitung arbeitete, die Darstellung des Urobilins aus Harn zu vervollkommnen. Es war

seine Absicht, die einmal gewonnene möglichst reine Urobilinlösung einem quantitativen Bestimmungsverfahren zu unterwerfen. Die Darstellungsmethode Gerhardt-Müllers ist eine wesentliche Verbesserung der Methode von Méhu, der das Urobilin durch Ammonsulfat fällte, wobei aber eine Trennung vom Bilirubin bzw. Biliverdin nicht erzielt wurde. Gerhardt fällte nun zuerst den Harn mit Liebigs Barytmischung, wusch den Niederschlag mit heißem Wasser, entfernte den Baryt aus der Lösung mit schwefelsaurem Natriumsulfat und führte jetzt erst eine sorgfältige Fällung mit Ammonsulfat durch. Dem Niederschlag von der Fällung wurde der gesamte Farbstoff mit saurem Alkohol entzogen. Die so erhaltene und verdünnte Lösung wurde zur quantitativen (spektrophotometrischen) Bestimmung verwandt. Die nähere Untersuchung der Methode durch D. Gerhardt ergab ihre klinische Brauchbarkeit.

D. Gerhardt trat auch wieder im Gegensatz zu Le Nobel mit Bestimmtheit für die Identität des Kot- und Harnurobilins ein. „Wegen einer Verunreinigung durch einen andern Körper darf man doch nicht aus dem Hydrobilirubin der Faeces einen neuen Farbstoff machen wollen.“ Er weist besonders darauf hin, daß sowohl Urobilin wie Stercobilin nach Friedrich Müllers Untersuchungen als Chromogen vorgebildet ausgeschieden werden.

Die Unterschiede zwischen Urobilin aus Bilirubin und Urobilin aus Hämatoporphyrin, auf die Le Nobel gestoßen war, mußten Nencki und Sieber bestätigen, ein reines Präparat zu erhalten, gelang aber auch diesen beiden so bahnbrechenden Chemikern nicht, weder durch Reduktion des Hämatoporphyrins mit Zinn und Salzsäure, noch durch Reduktion von Hämin mit Eisen und Salzsäure, obwohl die spektralen Eigenschaften und die Fluorescenz ihrer Reaktionsprodukte dem Urobilin entsprachen. „An Reindarstellung und Analysen war bei der geringen Ausbeute und leichten Veränderlichkeit des Farbstoffes nicht zu denken.“

Einen wesentlichen Fortschritt brachten die Arbeiten von Garrod und Hopkins.

Garrod und Hopkins zeigten nämlich, daß Mac Munns Isolierungsmethode durchaus unzureichend war. Er erhielt mit ihr ein stark mit Hämatoporphyrin verunreinigtes Präparat. Daraus und aus Differenzen der Konzentration der spektralanalytisch untersuchten Flüssigkeiten lassen sich seine verschiedenartigen Befunde vollkommen erklären.

Garrod und Hopkins arbeiteten selbst mit zwei Modifikationen des Verfahrens von Méhu.

Beim ersten wird zunächst die Harnsäure des Urins mit Ammoniak gefällt, dann wird im Filtrat Ammonsulfat gelöst. Der entstandene Niederschlag wird trocken mit großen Mengen Wasser ausgewaschen und nun im wässerigen Extrakt das Urobilin gefällt und aus dem getrockneten Niederschlag mit absolutem Alkohol extrahiert.

Beim zweiten wird dem schwefelsauer gemachten und mit Ammonsulfat gesättigten Harn das Urobilin mit Chloroform und Äther entzogen und dann gereinigt.

Die beiden Autoren erhielten so aus normalem und pathologischem Urin, aus Faeces und Galle Präparate, die nach ihren physikalischen und spektralen Eigenschaften als identisch angesehen werden mußten und deren Verhalten sie näher studiert haben. Auch sie fanden, daß sich Urobilin wieder reduzieren läßt und sahen beim Stehen an der Luft den durch die Reduktion verschwundenen Urobilinstreifen wieder auftreten.

Wie gegen Mac Munn, so wandten sich diese Autoren auch gegen Befunde von Eichholz und Jolles, die ebenfalls für eine Mehrheit von Urobilinen plädiert hatten. Ihre Befunde erklären sich teils durch Beimengung anderer Farbstoffe (Urorosein, Uroerythrin, Hämatoporphyrin) teils durch Konzentrationsdifferenzen der untersuchten Lösungen. Nur bei der Darstellung von Stercobilin aus den Faeces, wobei sie so vorgingen, daß sie den alkoholisch-wässerigen Extrakt der Faeces essigsauer mit Chloroform ausschüttelten, gelangten Garrod und Hopkins zu etwas abweichenden Resultaten, indem sie einen Farbstoff erzielten, der eine stärkere Rotfärbung als das normale Stercobilin und auch differente spektrale Verhältnisse bot. Ansäuern der ammoniakalischen Lösung mit Salzsäure läßt den Farbstoff in das gewöhnliche Stercobilin übergehen.

Wesentlich wichtigere Resultate brachte der II. Teil der Studien, die Gowland Hopkins und Archibald Garrod über die prozentische Zusammensetzung des Urobilins veröffentlicht haben. Sie brachten die Entscheidung, daß das Hydrobilirubin Malys nicht mit dem Urobilin identisch war, wie dies vor allem Disqué auf Grund seiner Nachprüfung, aber auch Mac Munn, Thudichum, Le Nobel, Eichholz, allerdings diese auf nicht gleichwertige Untersuchungsreihen gestützt behauptet hatten. Daß das Malysche Präparat als fluorescierendes Zinksalz 3 Absorptionsstreifen zeigt, hatte auch Eichholz schon beobachtet. Erst bei energischerer Einwirkung von Natriumamalgam auf Bilirubin wird ein dem Urobilin sehr nahestehendes Produkt erhalten. Die spektralen Unterschiede zwischen diesem nnd dem Präparat aus Urin sind gering.

Das wichtigste Resultat brachten die Elementaranalysen von Harnurobilin, die sie den Analysen Malys entgegenstellten. Damit verließen diese Forscher endlich wieder den unsichern Boden spektroskopischer und anderer schlecht differenzierender Methoden und stellten ihre Untersuchungen auf sicheren chemischen Grund, ein Vorgehen, das nicht hoch genug veranschlagt werden kann.

Es wurden vier verschiedene Präparate von Harnurobilin dargestellt. Von einem Fall von Lebercirrhose, einem Fall von perniziöser Anämie, einem Fall von Ileus, und endlich wurde ein viertes Präparat aus einem Gemisch von Harnen verschiedener Patienten dargestellt. Die Darstellungsmethoden waren nicht in allen Fällen vollkommen gleich gewählt worden. Auch aus Faeces wurden zwei verschiedene Präparate von einem Typhuskranken und von einem Gesunden dargestellt. Das gereinigte

Stercobilin verhielt sich auch diesmal wie das Präparat aus Harn. Das Hydrobilirubin war nach den Vorschriften Malys dargestellt worden.

Es ergaben sich Analysenwerte, die im Stickstoff des Urobilins im Mittel 4,11 % betrugen, während Maly für sein Hydrobilirubin 9,22 %, Hopkins und Garrod für das von ihnen dargestellte Präparat sogar 9,57 % fanden. Diese Zahlen schlossen natürlich eine Identität von Urobilin und Hydrobilirubin vollkommen aus und machten auch eine Entstehung des Urobilins aus Bilirubin durch einfache Reduktion unwahrscheinlich.

Die großen Unterschiede der Analysen von Garrod und Hopkins hätten zu einer Revision der verschiedenen „Urobiline" anregen müssen. Doch fand sich niemand, der sich der Mühe unterzogen hätte, nachdem einmal die erste klaffende Bresche in das Dogma der Einheitlichkeit des Urobilins gelegt war, auch die andern Urobiline elementaranalytisch zu untersuchen und die unsicheren Fundamente bloßzulegen, auf denen die chemischen Beweise in der Urobilinfrage ruhten.

Selbst Nencki und Zaleski verfielen in den Fehler, mit unzureichenden Mitteln die Urobilinfrage fördern zu wollen. Nencki glaubte, aus Hämin Urobilin erhalten zu haben. Er wurde zu dieser Annahme geführt durch die Beobachtung, daß Hämopyrrol, das nach Reduktion von Hämin (mit Eisessigjodwasserstoff und Jodphosphonium) mit Wasserdampf aus dem Reduktionsgemisch sich abdestillieren läßt, nach zweitägigem Stehen an der Luft sich rot färbt und alle Reaktionen des Urobilins gibt. Er glaubte das im Körper aus Blutfarbstoff entstehende „hämatogene" Urobilin entdeckt zu haben und nahm an, daß es mit dem aus Bilirubin nach Maly erhaltenen Hydrobilirubin identisch sein müsse. Als Identitätsbeweis diente auch hier nur der Vergleich der Spektra beider Körper, vor allem aber ein biologisches Experiment. Spritzte Nencki Kaninchen Hämopyrrol subcutan ein, so erschien es in wenigen Stunden als „Urobilin" im Harn wieder. Er knüpfte an diesen Versuch die weitgehende Vermutung, daß im Organismus die Reduktion des Blutfarbstoffes bis zum Hämopyrrol, der Muttersubstanz des Urobilins, gehe. Malys Hydrobilirubin nahm er für ein chemisches Individuum und schloß unter Zugrundelegung der Malyschen Formel $C_{32}H_{40}O_7N_4$: Wenn daher aus Hämopyrrol Urobilin entsteht, so müßten unter O-Aufnahme und Wasserabspaltung 4 Moleküle Hämopyrrol ($C_8H_{13}N$) zu einem Molekül Urobilin nach der Gleichung

$$(C_8H_{13}N)_4 + O_{13} = C_{32}H_{40}O_7N_4 + 6\,H_2O$$

zusammentreten. In gleicher Weise operierend haben Marchlewski und Nencki auch aus Phyllocyanin Urobilin erhalten.

Einige Jahre später hat Zaleski sich nochmals zu seiner früheren Anschauung bekannt. Bei der Darstellung von Pyrrol aus Tieröl (Oleum dipelii) zeigten die Fraktionen des Destillats, die zwischen 100° und 150° übergingen, nach Oxydation an der Luft mit Zinkchlorid dem Urobilin

ähnliche Fluorescenz und spektrale Eigenschaften. Die nahe Beziehung der farbigen Oxydationsprodukte des Pyrrols mit dem Urobilin erschien noch dadurch auffälliger, daß diese ähnlich wie auch das Urobilin Biuretreaktion gaben.

Diese „Biuretreaktion“ hatte wohl zuerst Bogomolow (1882) gefunden. Er beobachtete, daß Urobilin in alkalischer Lösung durch Zusatz von Cuprum sulfuricum bis zu neutraler Reaktion einen roten, durch Chloroform extrahierbaren Farbstoff bildet, der das charakteristische Urobilinspektrum zeigt. Unabhängig von ihm hat Salkowski 14 Jahre später die gleiche Entdeckung, die inzwischen vergessen war, gemacht. Es fiel ihm auf, daß urobilinreiche Harne bei Anstellung der Trommerschen Probe Biuretreaktion gaben, die er zunächst auf Albumen bezog. Die spektroskopische Untersuchung der Proben zeigte aber den Urobilinstreifen, und im Bleiessigniederschlag ließ sich Urobilin nachweisen. Salkowski stellte sich nun aus Harn Urobilin in möglichst reinem Zustande nach eigenem Verfahren (Phosphorwolframsäurefällung) her. Er erhielt das Urobilin als glänzende, rotbraune, sehr spröde Masse mit grünem Reflex. Jedenfalls hatte er ein recht reines Präparat in Händen. Löste er nun eine Spur solchen Urobilins in verdünnter Natronlauge und gab Kupfersulfatlösung zu, so entstand in der gelben Lösung eine rosa- bis rotviolette Färbung, gleichzeitig trat der Urobilinstreifen bei spektroskopischer Betrachtung schärfer in Erscheinung.

Soviel auch chemisch über das Urobilin gearbeitet worden war, so gering waren die gewonnenen Resultate, wenn man mit scharfem modernen Maßstabe mißt. Außer den Verbesserungen und Vereinfachungen der Darstellungsmethoden durch Méhu, Friedrich Müller, Garrod und Hopkins u. A. war man über Jaffés Befund trotz einer Arbeit von 30 Jahren nicht wesentlich herausgelangt. Niemals war es gelungen, ein Urobilin zu fassen, das als einwandfrei chemisch rein hätte bezeichnet werden können. Die Krystallisation gelang nie. Elementaranalysen sind nur von Maly und Garrod und Hopkins ausgeführt worden. Von den vielen verschiedenen Präparaten, die als künstliches Urobilin von ihren Darstellern ausgegeben wurden und an die sich, wie z. B. an das Präparat Hoppe-Seylers, alle möglichen weitgehenden Schlüsse hefteten, war niemals eine Rein-, oft nicht einmal eine reinliche Darstellungsmethode ausgearbeitet worden. Und die dahingehenden und auch meist die Krystallisation verheißenden Versprechungen wurden niemals eingelöst. Der Vergleich und Identitätsbeweis sämtlicher Präparate (Maly, Hoppe-Seyler, Mac Munn, Nencki, Eichholz und wie sie alle heißen) stützte sich nur auf das allgemein physikalische Verhalten, Fällungsverhältnisse und die Spektralanalyse.

Zudem hatten diese Methoden fast jedem Untersucher „Modifikationen“ des Urobilins oder neue Pigmente in die Hände geliefert und gerade den ernsthaftesten Forschern war immer wieder, wie Garrod und Hopkins, wie Nencki die große Veränderlichkeit des Urobilins aufgefallen oder hatte sich gezeigt, wie trügerisch die auf

spektralem Wege gewonnenen Resultate waren. Trotzdem zweifelte niemand, daß im Grunde genommen das Urobilin doch ein chemisches Individuum sei, dessen Reindarstellung eben nur sehr schwierig und deswegen noch nicht gelungen war. Und doch war das Urobilin auf ganz verschiedenen Wegen und aus den verschiedensten Substanzen durch Oxydation und Reduktion erhalten worden! Die Vorstellung des Urobilins war so eingewurzelt, daß sie selbst einem so genialen chemischen Experimentator, wie Nencki es doch gewesen ist, durch seine experimentelle Erfahrung nicht genommen werden konnte. Ja, Nencki äußerte sogar die Vermutung, es möchte im Urobilin, gleichgültig welcher Provenienz, immer dasselbe polymerisierte und oxydierte Pyrrolderivat vorliegen.

2. Das Urobilinogen und seine Reaktionen.

Die Arbeit Nenckis und Zaleskis steht an der Schwelle der neuen Untersuchungen. Während sie auf der einen Seite noch mit dem Ballast unvollkommener chemischer Untersuchungen beschwert ist, die seit Malys Hydrobilirubin die Forschung auf diesem kleinen Gebiet sicher mehr gehemmt haben, als sie weiterführte, reicht sie auf der andern Seite hinein in die modernen Probleme der Erforschung der Konstitution des Hämin- und Bilirubinmoleküls. Bevor auf diese aber eingegangen wird, soll erst die Entwicklung der Urobilinogenchemie und der eng mit ihr verbundenen Ehrlichschen Reaktion mit p-Dimethylaminobenzaldehyd besprochen werden.

Das Urobilinogen wurde im Gegensatz zum Urobilin von den meisten Autoren nur wenig beachtet. Die älteren Arbeiten enthalten meist nur kurze Hinweise, eine einfache Bestätigung der Jafféschen Chromogenlehre. Eine wichtige Ausnahme machen nur Städeler, der bei der Reduktion des Bilirubins mit Natriumamalgam auf eine farblose Vorstufe des Urobilins stieß, die er mit dem Verhältnis von Indigweiß zu Indigo verglich, und die ebenfalls schon besprochenen Untersuchungen Disqués, der die auf gleichem Wege erhaltene farblose Lösung nicht mit dem Urobilin, sondern mit dem Chromogen, also dem Urobilinogen für identisch erklärte.

Der erste, der eine Arbeit dem Urobilinogen gewidmet hat, ist Saillet.

Der Übergang des Urobilinogens in Urobilin vollzieht sich nach Saillet im direkten Sonnenlicht in wenigen Minuten, im diffusen Tageslicht in wenigen Stunden. Durch verschieden gefärbte (allerdings nicht lichthomogene) Glasfilter hat Saillet einen Einblick in die verschiedene Wirksamkeit der einzelnen Lichtkomponenten sich verschafft. Danach beträgt, die Wirkung des weißen Lichtes $= 100$ gesetzt, die des roten $= 25$, die des gelben $= 78$, des grünen $= 72$, des blauen $= 94$, die des violetten endlich $= 99$. Saillet hat selbst aus diesem Befunde die praktische Konsequenz gezogen, indem er die Darstellung des Urobilinogens, um Verluste zu vermeiden, bei künstlichem Licht vor-

nahm. Die von ihm hierzu benutzte Methode ist die der Ausschüttelung mit Essigäther, die sicherlich ein recht reines Präparat liefert.

Außer durch Licht und Säuren wird das Urobilinogen rasch durch Säuren, Ammoniak und besonders durch Oxydationsmittel: Jod (Gerhardt), Salpetersäure (Riva und Zoja) Permanganat, Eisenchloridlösung in Urobilin umgesetzt.

Im Gegensatz zu dem gefärbten Urobilin ist das Urobilinogen farblos, färbt sich allerdings rasch leicht gelblich, besonders bei saurer oder alkalischer Reaktion (bei neutraler oder ganz schwach saurer oder alkalischer ist es am beständigsten) und besitzt auch kein Absorptionsband.

Urobilinogen gibt auch nicht die Fluorescenzprobe. Diese war durch die bekannte Schlesingersche bzw. Hildebrandtsche Modifikation des Jafféschen Verfahrens wesentlich vereinfacht worden. Eine andere handliche Reaktion lag nicht vor. Dies dürfte auch der Grund sein, warum das Urobilinogen im Gegensatz zum Urobilin so wenig beachtet wurde.

Dies wurde anders, nachdem Otto Neubauer erkannt hatte, daß die von Ehrlich schon 1891 aufgefundene Rotfärbung mancher pathologischer Harne nach Zusatz einer salzsauren Lösung von p-Dimethylamidobenzaldehyd, eine Urobilinogenreaktion sei. Die Bedeutung dieser Reaktion war lange Zeit unklar gewesen. Ehrlich selbst war der Meinung, daß dieser Reaktion ein bisher unbekannter Bestandteil des Urins zugrunde liege.

Man dachte erst an einen Zusammenhang des die Reaktion gebenden Körpers mit Magendarmkrankheiten, zumal bekannt war, daß Indol als Phenylpyrrol mit dem Aldehyd eine Rotfärbung ergab. Eine Kondensation eines Aldehyds mit Indol war schon 1887 E. Fischer gelungen. Er erhielt aus 1 Molekül Aldehyd und 2 Molekülen Indolderivat Körper, die durch Oxydation in rote Farbstoffe übergingen. Freund und Lebach haben später gezeigt, daß die beiden Körper auch im Verhältnis 1 : 1 reagieren.

Ehrlichs Schüler Pröscher versuchte den im Harn bei der Reaktion entstandenen roten Farbstoff zu isolieren und glaubte, daß eine Reaktion des Aldehyds mit Glykosamin vorliege. Für diese Annahme sprachen Beobachtungen von Ehrlich und Friedrich Müller. Neubauer, der zuerst in gleicher Richtung arbeitete, kam aber nicht zum Ziel. Dagegen führte ihn eine Vermutung Pappenheims auf die richtige Deutung der Reaktion im Urin. Pappenheim war es aufgefallen, daß die Reaktion im urobilinreichen Harn intensiv ausfiel und äußerte deshalb die Behauptung, daß das Urobilin oder eines der verschiedenen Urobiline der Träger der Reaktion sei, ohne aber einen experimentellen Beweis zu bringen.

Neubauer hat die Frage experimentell studiert und zunächst erkannt, daß Urobiline verschiedener Herkunft die Reaktion nicht geben. Er erkannte aber, daß dem Chromogen des Urobilins, dem Urobilinogen, diese Reaktion zukam. Denn frische Urine, die kein Urobilin-

spektrum aufwiesen, aber eine starke Ehrlichsche Reaktion zeigen, dunkelten beim Stehenlassen nach unter Auftreten des Urobilinstreifens, und proportional damit verschwand die Aldehydreaktion mehr und mehr. Er erhielt die Reaktion auch bei Reduktion von Urobilin mit Natriumamalgam. Neubauer setzte seine Entdeckung zu den Untersuchungen in Beziehung, die Nencki und Zaleski ausgeführt haben. Besonders wichtig schien für die Urobilinfrage das Verhalten eines Präparates, nämlich des Hämopyrrols, das Nencki durch Reduktion der Blut- und Blattfarbstoffe mit Jodwasserstoff und Jodphosphonium erhalten hatte. Hämopyrrol färbt sich beim Stehen an der Luft bei Zimmertemperatur rot und gibt nach 2 Tagen die Reaktionen des Urobilins, dessen Identität mit dem aus Bilirubin dargestellten Hydrobilirubin Nencki und Zaleski, wie oben erwähnt, für feststehend erachtet hatten.

Tatsächlich gab nun auch ein Hämopyrrolpräparat Zaleskis intensive Aldehydreaktion, so daß Neubauer im Hämopyrrol ein Urobilinogen festgestellt zu haben glaubte. Da aber auch das Pyrrol selbst, sowie das Indol mit p-Dimethylamidobenzaldehyd die Rotreaktion ergab, faßte Neubauer die Ehrlichsche Reaktion ganz allgemein als eine Pyrrolreaktion auf.

Von ihm und Kimura stammt auch die Feststellung, daß die Aldehydreaktion in den Faeces neben Indol und Skatol auf Urobilinogen zu beziehen ist. Das Kondensationsprodukt mit Skatol zeigt eine mehr blaue Farbennuance, weshalb auch die Aldehydreaktion mit dem Stuhl direkt angestellt, eine mehr violette Mischfarbe zeigt. Man trennt am einfachsten nach Kimura durch Extraktion mit Ligroin, Indol und Skatol von dem im Stuhl zurückbleibenden Urobilinogen ab. Dieses wird mit Alkohol extrahiert und so allein untersucht.

Neubauer stellte mit Rohde zusammen fest, daß auch das Tryptophan mit p-Dimethylamidobenzaldehyd in schwefelsaurer Lösung Rotfärbung ergibt und daß diese Reaktion allen Eiweißkörpern zukommt, die Tryptophan enthalten.

Nach Neubauer hatten sich auch Bauer und Hildebrandt mit der Aldehydreaktion beschäftigt und waren durch die gleiche einfache Beobachtung dahin geführt worden, daß sie eine Urobilinogenreaktion sei. Hildebrandt bestätigte auch, was Neubauer schon gefunden hatte, daß durch Kochen die Reaktion nicht zerstört wird, vielmehr nur intensiver oder überhaupt erst deutlich in Erscheinung tritt. Endlich hat Bauer Bilirubin aus Ochsengallensteinen mit Natriumamalgam reduziert und in der erhaltenen farblosen Lösung Aldehydreaktion nachgewiesen. Ließ er dieses „Urobilinogen“ in saurer Lösung offen im direkten Sonnenlicht stehen, so dunkelte es nach und gab die Aldehydreaktion nicht mehr.

Eine zweite Farbenreaktion, die mit dem Urobilinogen positiv, mit dem Urobilin dagegen ebenfalls negativ ausfällt, ist eine Diazoreaktion. Sie wurde von Ehrlich 1886 angegeben, zusammen mit anderen Diazoreaktionen des Harns. Von diesen hat klinisches Interesse und Bedeutung nur die in alkalischer Lösung erlangt. Die Reaktion be-

steht darin, daß manche Urine mit der frisch bereiteten sauren Lösung von Sulfodiazobenzol versetzt, eine intensive Orangefärbung zeigen. Bei Zusatz von Ammoniak macht das Orange einem intensiven Zitronengelb Platz. Petri, Oppenheim und Gualdi haben sich vergeblich bemüht, festzustellen, auf welchem Stoff die Reaktion beruht. Auch konnte aus den klinischen Beobachtungen über ihren positiven Ausfall kein Schluß auf den die Reaktion gebenden Körper gezogen werden. Ehrlich meinte, daß dieser ein Gallenfarbstoffderivat sein müsse, vielleicht das Urobilinogen. Während Ehrlich dafür keine bindenden Beweise gab, konnte Thomas sich davon überzeugen, daß überall, wo Urobilinogen vorkommt und die Ehrlichsche Aldehydreaktion positiv ausfällt, auch diese sog. „Eigelb-Reaktion" vorhanden ist. In urobilinogenreichem Harn, in entsprechender Galle, im Stuhl hat er sie positiv gefunden; desgleichen natürlich vornehmlich im Sailletschen Essigätherextrakt des Harns. Als charakteristisch für diese Reaktion kann nur die primäre Orangefärbung bezeichnet werden. Denn andere Substanzen, die ebenfalls einen Azofarbstoff bilden können, gehen mit in den Essigätherextrakt über, so z. B. Phenol und seine Derivate. Sie sind im Harn ja nur in geringer Menge (0,01 bis 0,02 pro Liter normalen Harns) vorhanden, genügen jedoch, durch ihren in alkalischer Lösung intensiv rotgefärbten Azofarbstoff den schwefelgelben des Urobilinogens zu verdecken.

Thomas hat auch versucht, das Urobilinogen als Azofarbstoff aus Harn zu isolieren, ohne aber zu einer brauchbaren Isolierungsmethode zu gelangen.

Ganz kurz soll an dieser Stelle auf die Bestrebungen eingegangen werden, die darauf ausgingen, das Urobilin quantitativ zu bestimmen. Die einfachste Methode, die mehrfach angewandt wurde, ist die spektroskopische. Es wurde einfach bestimmt, bei welcher Verdünnung der in der Lösung vorhandene Spektralstreifen verschwand und die Verdünnungszahl als Maß für die vorhandene Urobilinmenge benutzt. Saillet bezog seine in dieser Art ausgeführten Bestimmungen auf ein absolutes Maß, da er gesehen hatte, daß der Streifen des sauren Urobilins in einer 15 mm dicken Schicht einer Lösung gerade noch wahrnehmbar ist, wenn die Lösung in 22 ccm 1 mg enthält. Auf colorimetrischem Wege suchten auch Viglezio und Studenski sowie Grimm u. A. quantitative Bestimmungen durchzuführen.

Als wirklich quantitative Methoden können eigentlich nur diejenigen von Hoppe-Seyler und Friedr. Müller gelten.

Das Verfahren Hoppe-Seylers beruhte auf der Aussalzbarkeit des Urobilins mit schwefelsaurem Ammon; der Salzniederschlag wurde mit Alkohol und Chloroform extrahiert und der bei 100° getrocknete Rückstand des Extraktes nach Behandlung mit Äther und Lösen in Alkohol gewogen. Hoppe-Seyler erkannte selbst, daß der Farbstoff „zum Teil verändert" sei. Tatsächlich bestand derselbe aus einem Gemenge bekannter und unbekannter Farbstoffe, unter denen sich, wie

bereits Fr. Müller hervorgehoben hat, namentlich auch das Hämatoporphyrin findet, dessen einschlägige Bedeutung bei der Ausarbeitung des Verfahrens jedoch noch nicht bekannt war.

Das Verfahren von Fr. Müller und D. Gerhardt, die in Vierordt ein älteres Vorbild besaßen, beruht auf dem durchaus richtigen Grundgedanken, daß das quantitativ-spektralanalytische Verfahren die weitaus besten Chancen bietet, um zu einem rationellen Urobilinbestimmungsverfahren zu gelangen. Nach Beseitigung von etwa vorhandenem Hämatoporphyrin und Gallenfarbstoff durch alkalische Barytlösung und nach Entfernung des Barytüberschusses wurde bei saurer Reaktion mit Ammonsulfat gesättigt, der urobilinhaltige Niederschlag mit schwefelsäurehaltigem Ätheralkohol ausgekocht und der Farbstoffgehalt der Lösung spektrophotometrisch bestimmt, wobei man, da das Absorptionsverhältnis des Urobilins nicht bekannt war, dasjenige des Hydrobilirubins, daß von Vierordt mit 0,0000552 ermittelt worden war, den Berechnungen zugrunde legte.

Zweifellos hat dieses Verfahren einen sehr wesentlichen Fortschritt gegenüber den älteren Methoden bedeutet.

Es muß aber hervorgehoben werden, daß eine Übertragung des Absorptionsverhältnisses des Hydrobilirubins auf das Urobilin nicht möglich ist, da das Urobilin und das Hydrobilirubin miteinander nicht identisch sind. Immerhin wurden auf diesem Wege wichtige Vergleichszahlen gewonnen.

Die quantitative Spektrometrie hat Charnas im Hinblick auf die mangelhaften physikalischen Methoden auch dazu verwertet, um ein Urteil über die Reinheit der nach verschiedenen Darstellungsmethoden erhaltenen Urobilinpräparate zu gewinnen. Die Bestimmung des Absorptionsverhältnisses eines Farbstoffes durch Ermittelung des bei einer bestimmten Lösungskonzentration C beobachteten Extinktionskoeffizienten E auf Grund der Relation $C = EA$ bietet uns ein außerordentlich feines Maß seiner Absorptionskraft und bei Vergleich verschiedener Präparate auch seiner Reinheit. Es wird nämlich dasjenige Präparat als das reinere zu gelten haben, das ein größeres Extinktionsvermögen und somit das kleinere Absorptionsverhältnis besitzt, also bereits bei geringerer Konzentration den gleichen Extinktionseffekt aufweist.

Charnas hat nun nach den beiden Methoden von Garrod und Hopkins, sowie nach Modifikationen der Methoden von Salkowski Urobiline dargestellt und deren Absorptionsverhältnis ermittelt und mit dem eines Originalpräparates von Malys Hydrobilirubin verglichen. Es zeigte sich, daß dem Malyschen Hydrobilirubin eine wesentlich höhere Extinktion als den anderen Präparaten zukam. Gleichzeitig konnte Charnas den von Vierordt gefundenen Extinktionswert genau bestätigen.

Dagegen gelangte Charnas, indem er urobilinogenhaltigen Harn direkt mit Äther extrahierte und das Ätherextrakt nach Reinigung in saurer Lösung mit Ammonsulfat fällte, zu einer Urobilinlösung, mit der das Hydrobilirubin (Malysches Originalpräparat) das gleiche Absorptionsverhältnis zeigte. Endlich erhielt er durch eine noch schonendere Be-

handlung Präparate, die sogar hinsichtlich ihrer relativen Färbekraft das Hydrobilirubin Malys um etwa das Dreifache übertrafen.

Er benutzte weiter die Beobachtung, daß das Urobilin des Harnes durch Bakterienwirkung sich wieder (wie er annahm, vollständig) in Urobilinogen zurückverwandeln läßt, zur Ausarbeitung einer Methode, die gestatten sollte, über das so erhaltene Urobilinogen reinstes Urobilin zu erhalten.

Endlich fand er, daß auch nach alkalischer Harngärung das Urobilinogen sich noch darstellen läßt. Als Extraktionsmittel benutzte er Äther, nachdem er zuvor den Harn mit Weinsäure, die keine Zersetzung des Urobilinogens befürchten läßt, angesäuert hatte. Da nach Charnas bei Anstellung der Aldehydreaktion eine Überführung des in der Lösung vorhandenen Urobilinogens durch die im Aldehydreagens vorhandene Salzsäure in Urobilin stattfindet, fügte er den Aldehyd in ätherischer Lösung der Urobilinogenlösung zu und säuerte erst nachträglich durch Zusatz einiger Tropfen absoluten, mit trockenem Salzsäuregas gesättigten Alkohols an. Es soll auf diese Weise, nachdem die Mischung 3 Minuten lang geschüttelt ist, eine quantitative Farbstoffsynthese stattfinden, der Farbstoff soll haltbar sein und eine spektrometrische Bestimmung gestatten. Zur Gewinnung eines absoluten Maßes wurde das in einer ätherischen Urobilinogenlösung von bekanntem Absorptionsverhältnis befindliche Urobilinogen in Urobilin übergeführt und gewogen. Das Absorptionsverhältnis wurde danach als A = 0,000017 für den Farbstoff der Aldehydreaktion bestimmt.

Die quantitative Bestimmung des Urobilins bzw. Urobilinogens geschieht nun nach Charnas nach Vergärung des Harns und Extrakion bei weinsaurer Reaktion mit Äther entweder gravimetrisch durch Wägung des in Urobilin übergeführten Urobilinogens, oder spektrophotometrisch nach Anstellung der Aldehydreaktion. Auch kann die ätherische Urobilinogenlösung durch Belichtung in Urobilin übergeführt und das gereinigte Präparat zur Bestimmung des Absorptionsvermögens verwandt werden. Für das Absorptionsvermögen A gilt der Mittelwert 0,0000165.

In letzter Zeit hat Charnas eine quantitative Methode zur Bestimmung des Urobilinogens im Stuhl angegeben. Der Tagesstuhl wird bei künstlichem Licht aufgefangen und möglichst frisch mit weinsäurehaltigem Alkohol extrahiert. Der Alkohol wird mit Ammonsulfatlösung versetzt, mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Die wässerig-alkoholische Schicht wird abgelassen und stark weinsauer mit Äther extrahiert. Das Extrakt wird mit Wasser gewaschen und getrocknet, eine aliquote Menge eingeengt und mit p-Dimethylamidobenzaldehyd gekuppelt, wobei ein urobilinfreies Kondensationsprodukt entstehen soll. Die Lösung wird spektrophotometrisch bestimmt unter Zugrundelegung eines Absorptionsverhältnisses $A = 0{,}00001$ (statt 0,000009, da 10% Urobilinogenverlust bei der Bestimmung eintreten sollen). Entsteht Urobilin bei der Kondensation, so muß in den spektralen Gegenden des Urobilins und Urobilinogens die Absorption bestimmt und beide Werte addiert werden, da nach jetzigen Angaben von Charnas auch für Urobilin $A = 0{,}00001$ ist.

Während Friedrich Müller mit seinem Verfahren im Stuhl beim Gesunden Werte unter 0,1 g fand, gibt Charnas nach seiner Methode bis 0,14 g an. In pathologischen Zuständen aber, besonders bei hämolytischem Ikterus und bei gewissen Anämien erhielt er ganz wesentlich höhere Werte (bis 3,95 g), während der höchste von Friedrich Müller verzeichnete Wert bei einem Fall von Bleikolik mit Ikterus 1,942 g betrug.

Auf die Schlußfolgerungen, die Eppinger und Charnas aus diesem Verhalten gezogen haben, wird noch weiter einzugehen sein.

Eine Bestätigung der Richtigkeit ihrer Werte muß abgewartet werden. Sie wird erst dann möglich sein, wenn eine Nachprüfung des Verfahrens erfolgen kann, mit dem Charnas aus Stuhl in krystallisiertem Zustand Stercobilin dargestellt hat.

Seiner Bestimmungsmethode im Urin stehen mancherlei Bedenken gegenüber, vor allem scheint die quantitative Reduzierbarkeit des Urobilins zu Urobilinogen durch Bakterien uns keineswegs sicher zu sein. Auch der quantitative Übergang des Urobilinogens in den roten Farbstoff bei der Reaktion mit p-Dimethylaminobenzaldehyd ist nicht wahrscheinlich, sein Absorptionskoeffizient noch sicherzustellen.

3. Die Identifizierung des Urobilinogens mit dem Hemibilirubin. Zur Frage der Konstitution des Urobilinogens.

Entscheidende Erfolge und durchaus neue Ergebnisse brachten in den letzten 2 Jahren Untersuchungen, die auf Veranlassung Friedrich Müllers an der II. medizinischen Klinik zu München durchgeführt wurden. Hans Fischer unternahm es, die Urobilinfrage von Grund aus neu zu bearbeiten.

Er ging von Nenckis Urobilin aus Hämopyrrol aus, es zeigte sich aber, daß dieses mit dem Harnurobilin nicht identisch sein konnte, da es nicht wie dieses in Bicarbonat löslich war, und durch Bakterien sich nicht zum Leukoprodukt reduzieren läßt. Das Urobilinogen des Urins ist auch nicht mit Wasserdampf flüchtig wie das Hämopyrrol.

Nencki hatte auch angegeben, daß man durch Reduktion von Blutfarbstoff mit Natriumamalgam zu urobilinähnlichen Körpern gelangt, Fischer kam auf diesem Wege zwar zu Porphyrinen, urobilinartige Körper traten aber nicht auf.

Bei Wiederholung der Malyschen Reduktion des Urobilins mit Natriumamalgam wurde zwar ein Körper erhalten, der in allen bekannten Eigenschaften mit dem Urobilin des Urins übereinstimmte, aber analytisch nicht konstant zusammengesetzt ist. Durch die Analysen von Garrod und Hopkins war zwischen dem Urobilin des Harns und Malys Hydrobilirubin eine Kluft geschaffen, die nur dadurch überbrückt werden konnte, daß auch das Stercobilin neu analysiert wurde, und auch die Darstellung des Malyschen Hydrobilirubins neu durchgearbeitet wurde, um, wenn möglich, zu einem einheitlichen Körper zu gelangen.

Fischer war sich bald klar darüber, daß die verschiedenen bei der Zersetzung von Blut- und Gallenfarbstoff er-

haltenen Körper, die die Urobilinreaktion gaben, chemisch total verschieden sein müssen.

Bei der Durcharbeitung des Malyschen Verfahrens zeigte sich zunächst, daß mit ihm die Darstellung eines einheitlichen Produktes unmöglich war. Auch nachdem Fischer versucht hatte, die Oxydation des farblosen Reduktionsproduktes möglichst zu Ende zu führen, erhielt er Körper, die auf keine Weise zur Krystallisation gebracht werden konnten.

Zur Darstellung des Stercobilins wurden große Massen von Faeces fabrikmäßig bearbeitet und im ganzen 160 g Stercobilin gewonnen. Die Elementaranalyse des Präparats brachte im wesentlichen eine Bestätigung der Garrodschen Analysenzahlen, und Fischer neigte deshalb zu der Ansicht, wenigstens im Stercobilin einen einheitlichen Körper vor sich zu haben. Er versuchte seinen Abbau, es gelang ihm aber nicht, definierte Abbauprodukte zu fassen. Schließlich konnte er mit Hilfe der Trockendestillation und der Reduktion mit Zinkstaub in Eisessig zeigen, daß das Stercobilin als ein Gemisch eines stickstoffhaltigen Körpers (als fluorescierendes Öl bei der Destillation übergehend) mit einer stickstofffreien Gallensäure oder einem Cholesterinderivat aufzufassen sei.

Die Reduktion des Bilirubins mit Natriumamalgam führte Fischer zu einem wichtigen Körper. Städeler und Disqué hatten schon beobachtet, daß dabei eine vollkommene Entfärbung des Reaktionsgemisches eintrat. Da Fischer mit der Weiterverarbeitung nach Maly nicht zum Ziele gekommen war und auch Abänderungen der Malyschen Vorschrift zu keinem einheitlichen Körper führten, versuchte er, das farblose Reduktionsprodukt selbst zu fassen. Als er die kaum noch gefärbte Lösung schwefelsauer mit Chloroform extrahierte, die Chloroformextrakte zum Sirup eindampfte, krystallisierte endlich ein fast ungefärbter, aber außerordentlich leicht zersetzlicher Körper, dem er den Namen Hemibilirubin gab, da (damals!) seine Menge der halben Menge des angewandten Bilirubins entsprach. Er krystallisiert in monoklinen Prismen, zeigt ein Molekulargewicht von ca. 600 und schmilzt unter vollständiger Zersetzung bei 192°. Es lag also sicher ein einheitlicher Körper vor.

Die große Vieldeutigkeit der Urobilinreaktion, die noch mehr in die Augen fällt, wenn man die Verhältnisse der Aldehydreaktion mit berücksichtigt (siehe später), ließen überhaupt nur einen Weg gangbar erscheinen, der zu einem Fortschritt der Urobilinchemie führen konnte, den der Reindarstellung des Urobilins. Es blieb nichts übrig, als aus dem Harn selbst das Urobilin zu isolieren und rein darzustellen. Es schien nun von vornherein wenig aussichtsvoll, das Urobilin selbst in krystallisiertem Zustand zu isolieren, weil es sehr schwer zu beurteilen ist, wann die Urobilinbildung zu Ende gelangt ist und weil das Urobilin durchaus den Anschein erweckt, als ob es in fortgesetzter Umwandlung (Kondensation) sich befindet. Die große Übereinstimmung zwischen dem Urobilinogen und dem Hemibilirubin legte den Gedanken nahe, es möchte das Urobilinogen Hemibilirubin sein. Zur Isolierung

wurde die charakteristische Eigenschaft des Hemibilirubins aus Natriumcarbonatlösung, beim Schütteln mit Chloroform in dieses Lösungsmittel überzugehen, benutzt. So dargestellter Chloroformextrakt gab keine Aldehydreaktion, wurde er jedoch auf dem Wasserbade eingedampft, so gab der geringe Rückstand, in wenig Ammoniak gelöst, intensive Rotfärbung mit Ehrlichs Reagens, und nach eingetretener Oxydation alle Urobilin-Reaktionen.

Es gelang mit dieser Methode Fischer und Meyer-Betz, aus 50 Liter pathologischen Harns Krystalle zu erhalten, die durchaus denen des Hemibilirubins bei langsamer Krystallisation glichen. Die krystallographische Messung, von Steinmetz ausgeführt, ergab die Übereinstimmung mit den Hemibilirubinkrystallen. Der Schmelzpunkt beider war derselbe. Für eine quantitative Analyse reichte das krystallisierte Material nicht aus, trotzdem unterliegt es keinem Zweifel, daß die beiden Körper identisch sind, da schon die Sticktstoffbestimmungen eines noch amorphen Präparates, das also noch nicht völlig rein war, mit dem Hemibilirubin fast identische Werte ergab.

Aus normalen Urinen konnten mit dem gleichen Ausschüttlungsverfahren Chloroformextrakte erhalten werden, die sich wie die pathologischen Urine verhalten, doch gelang es nicht, aus ihnen wegen der geringen Menge des darin enthaltenen Urobilinogens Hemibilirubinkrystalle zu erhalten.

Bei der Darstellung ging immer nur ein ganz kleiner Teil der Aldehydreaktion gebenden Substanz aus dem Urin in den Chloroformextrakt, so daß es nicht bewiesen ist, ob nicht neben dem Hemibilirubin noch ein anderes Urobilinogen im Harn vorkommt. Es wurde dabei in erster Linie an die Pilotysche Phonopyrrolcarbonsäure gedacht. Ihr Vorkommen als Urobilinogen ließ sich aber nicht wahrscheinlich machen, Hämopyrrol konnte dagegen als Urobilinogen nicht in Frage kommen, da die Aldehydreaktion gebende Substanz des Urins mit Wasserdampf nicht flüchtig ist.

Unabhängig von Fischer hat Fromholdt aus Bilirubin durch Reduktion mit Natriumamalgam und Natronlauge nach Ansäuern des Reduktionsgemisches und Fällung mit Ammonsulfat nach Reinigung des Niederschlags einen Firnis mit „deutlicher Neigung zur Krystallisation an den Rändern“ erhalten. Er setzte diesen Firnis, da er starke Aldehydreaktion gab, dem Chromogen des Urobilins in Parallele. Daneben erhielt er ein „Pigment“.

Aus den Untersuchungen Fischers war weiter klar geworden, wie außerordentlich wenig die Urobilinreaktionen besagen. Hämopyrrol und seine Zersetzungsprodukte, Phonopyrrolcarbonsäure und ihre Zersetzungsprodukte (Piloty), ebenso das Hemibilirubin geben alle bekannten Urobilin- und Urobilinogenreaktionen, obwohl es sich um total verschiedene Körper handelt, für die Aldehydreaktion hatte schon Neubauer angenommen, daß sie eine Pyrrolreaktion ist. Tatsächlich können sämtliche Pyrrole, die mindestens eine freie H-Gruppe an einem Ring-C-Atom besitzen, mit Aldehyd reagieren.

Hans Fischer und Meyer-Betz haben das mit einer größeren Versuchsreihe experimentell belegt. Es wurde eine größere Anzahl synthetischer Pyrrolderivate dargestellt und direkt auf ihre Reaktionsfähigkeit mit p-Dimethylamidobenzaldehyd geprüft und ebenso die bislang bekannten Abbauprodukte des Blutfarbstoffes und Bilirubins untersucht. Neben den Versuchen im Reagensglas wurden Tierversuche angestellt, und zwar wurden die betreffenden Substanzen sowohl an Kaninchen verfüttert als subcutan eingespritzt. Es zeigte sich, daß auf diese Weise in einer großen Zahl von Fällen nicht nur direkt oder nach Passage des Kaninchenorganismus eine Aldehydreaktion eintrat bzw. im Harn gefunden wurde, sondern daß auch die spektralen Verhältnisse der erhaltenen Farbstoffe mit dem Spektrum der Aldehydreaktion im pathologischen Urin übereinstimmten oder ihm doch sehr nahe kamen. Daneben zeigte sich, daß 2,4-Dimethylpyrrol außerdem noch mit Chlorzink fluorescierte und daß diese Fluorescenz auch nach Verfütterung von Phonopyrrolcarbonsäure, Hemibilirubin und Hämopyrrol im Harn eintrat. Danach war natürlich auch das Nenckische Hämopyrrol nicht mehr ohne weiteres als Urobilinogen möglich. Es war gezeigt worden, daß die bekannten Urobilinproben keine Gewähr dafür leisteten, daß ein dem Organismus einverleibtes Pyrrolderivat, das in den Harn übergeht, wirklich Urobilinogen sei, da sonst alle mit positivem Resultat untersuchten Körper Urobilinogen hätten sein müssen, wofür kein Anhaltspunkt vorlag.

Allerdings geht bei der Destillation des Harns mit Wasserdampf ein Körper über, der mit Aldehyd reagiert. Er zeigt aber bei spektroskopischer Betrachtung der Reaktion keinen Streifen im Gelbgrün und geht nicht in Urobilin über. Es handelt sich offenbar um ein Indolderivat, das zuerst O. Neubauer, dann auch Charnas und späterhin Brugsch beobachtet haben.

Hans Fischer und Paul Meyer haben das Hemibilirubin weiter chemisch untersucht. Die große Empfindlichkeit des Körpers gegen Luft und Licht und alle Reagenzien, besonders Säuren, stellte ihrer Arbeit erhebliche Schwierigkeiten in den Weg. Es zeigte sich, daß das Hemibilirubin in zwei Formen auftritt: einer aciden und einer nichtaciden. Die nichtacide Form ist das beschriebene reine Hemibilirubin. Die acide, die im übrigen analytisch durchaus gleich zusammengesetzt ist, schmilzt viel niedriger. Sie ist in reinem Zustand nicht isoliert, weil sie sich immer wieder teilweise in die nichtacide Form zurückverwandelt.

Die Analyse zeigte, daß wahrscheinlich eine Formel $C_{33}H_{44}N_4O_6$ zutreffend sein dürfte. —

Es ist oben die Violettfärbung mit Kupfersulfat in alkalischer Lösung besprochen worden, die urobilinreiche Harne geben. Diese Färbung geben auch Blutfarbstoffderivate und andere Körper, z. B. die Phonopyrrolcarbonsäure. Dagegen konnten H. Fischer und P. Meyer zeigen, daß Hemibilirubin ein Kupfersalz bildet, das ein dreibandiges Spektrum zeigt (Streifen im Rot, Gelb und Blauviolett, Band I $\lambda = 660$

— 636 $\mu\mu$, Band II $\lambda = 603 - 580$ $\mu\mu$, Band III $\lambda = 535 - 478$ $\mu\mu$), das dem des Hämins ähnelt. Der Streifen im Rot kommt nun einzig und allein dem Hemibilirubin zu, er fehlt im Spektrum der Violettreaktion der andern Körper, ist also spezifisch. Es gelang nachzuweisen, daß auch das Urobilinogen, d. h. Hemibilirubin aus Urin durchaus das gleiche Verhalten zeigt, ein weiterer Beweis der Identität beider Körper. H. Fischer hat die Reaktion für einen einwandfreien Nachweis des Hemibilirubins im Harn ausgearbeitet.

Für den Mechanismus der Aldehydreaktion kam Fischer auf die Vermutung, daß der Bildung des roten Farbstoffs eine ungefärbte Vorstufe voraufgehen müsse. Ausgehend von der landläufigen Erfahrung, daß die Aldehydreaktion in stark urobilinogenhaltigen Harnen erst nach einiger Zeit vollkommen wird, zeigte er, daß man durch Sättigung und Durchleiten von Wasserstoff das Auftreten der Farbstoffbildung verhindern könne. Nun hatte Feist ungefärbte Kondensationsprodukte zwischen Pyrrolderivaten und Aldehyden erhalten. Auf die Bitte Hans Fischers stellte Feist fest, daß diese unter dem Einfluß von Oxydationsmitteln in Farbstoffe übergingen. Jedoch treten die meisten dieser Färbungen erst beim Erwärmen auf und sind nicht ergiebig. Die bei der Oxydation der Feistschen Körper entstehenden Farbstoffe entsprechen dem Farbstofftypus der Aurine und zeigen nur wenig ausgeprägte Farbstoffnatur, während der Paradimethylamidobenzaldehyd eine wirksame auxochrome Gruppe führt, so daß mit ihm und Pyrrolderivaten farblose Kondensationsprodukte zu erwarten waren.

Hans Fischer und Meyer-Betz haben nun die Farbstoffbildung von Pyrrolderivaten mit dem p-Dimethylamidobenzaldehyd untersucht. Es wurde so unter anderem die Kondensation des 2,5-Dimethylpyrrol 3-Carbonsäureesters mit p-Dimethylamidobenzaldehyd durchgeführt. Es ergab sich ein in weißen Krystallen auftretender Körper, der gegen Sauerstoff sehr empfindlich war, schon nach kurzem Stehen an der Luft färbte er sich rot. Er ging unter dem Einfluß von Eisenchlorid in einen dunkelroten, im auffallenden Licht grün schimmernden, metallisch glänzenden Farbstoff über, der nach Farbenton und Intensität der Färbung ungefähr dem reinen Fuchsin entsprach. Die nähere Untersuchung des Farbstoffs zeigte, daß ein echter Farbstoff der Fuchsingruppe vorlag, ein Dipyrrilarylmethanderivat.

Endlich wurde der Farbstoff, den das Hemibilirubin mit dem p-Dimethylamidobenzaldehyd bildet, dargestellt. Es resultiert ein violetter Körper von außerordentlicher Färbekraft. Eine Lösung von 1 : 100000 war noch stark gefärbt. Spektroskopisch zeigt er zwei schön ausgeprägte Streifen in orange und grün. Die beiden Farbstoffe zeigten im übrigen gleiche Eigenschaften, nur ist der Hemibilirubinfarbstoff viel farbschwächer, wahrscheinlich weil er noch Leukofarbstoff enthält. Eine Hemibilirubinlösung der Verdünnung 1 : 640000 ergab bei Anstellung der Aldehydreaktion gleiche Farbstärke mit dem Hemibilirubinfarbstoff in einer Verdünnung 1 : 160000.

Den Leukofarbstoff aus Hemibilirubin und p-Dimethylamidobenzaldehyd haben Fischer und Meyer-Betz nicht dargestellt aus Mangel an genügenden Mengen Hemibilirubins. Dies ist sehr wünschenswert. da nach seiner Darstellung die Aldehydreaktion des Urins zu einer wirklich quantitativen Urobilinogenbestimmung ausgearbeitet werden könnte. unter der weiteren Voraussetzung, daß es gelänge, dem Urin das gesamte Urobilinogen in Lösung zu entziehen und die Reaktion dieses Urobilinogens mit dem Ehrlichschen Reagens sicher zu Ende zu führen.

Nur ganz kurz kann der Frage nach der Konstitution des Hemibilirubins und seiner Stellung zum Hämin und Bilirubin Erwähnung getan werden. Eine erschöpfende Behandlung dieser in den letzten Jahren von chemischer Seite eingehend studierten Probleme würde weit den Rahmen dieser Arbeit überschreiten.

Das Urobilin selbst darzustellen, gelang nicht. Dies liegt, wie gesagt, an der Natur des Stoffes selbst, der nicht einheitlicher Natur ist, sondern eine Summe verschiedenartig verbundener Hemibilirubinmoleküle unter gleichzeitiger Aufnahme von Sauerstoff darstellt, wobei Polymerisations- und Kondensationsprozesse anzunehmen sind. Die Tatsache. daß aus dem einmal oxydierten Produkt durch Reduktion ein Teil des Hemibilirubins zurückgewonnen werden kann, beweist, daß ein Teil seiner Moleküle intakt bleibt. Unbekannt ist aber, wie ihre Verkettung erfolgt und was aus den anderen, nicht mehr zurückzugewinnenden wird.

Daß Bilirubin aus Hämin entsteht, wird seit langem vermutet, sein Übergang ist nirgends bewiesen. Wenn auch die nahe chemische Verwandtschaft beider Farbstoffe sichersteht, die chemische Umwandlung des einen in den anderen liegt noch in weiter Ferne. Die Molekulargröße des Hämins und des Hemibilirubins liegt um 600, so daß chemisch die Möglichkeit eines Überganges von einem Molekül Hämin in ein Molekül Bilirubin und von da in ein Molekül Hemibilirubin gegeben ist.

Die Entstehung des Hemibilirubins aus Bilirubin durch Reduktion mit Natriumamalgam ist schon besprochen. Über die nähere Konstitution des Hemibilirubins geben neuere Arbeiten Hans Fischers und seiner Mitarbeiter Aufschluß. Ihnen gingen grundlegende Arbeiten W. Küsters voraus.

Diesem gelang es, durch oxydativen Abbau aus Blutfarbstoff. wie Gallenfarbstoff, die Hämatinsäuren

I.
$$CH_3.C{=}C.CH_2.CH_2.COOH \quad (OC \diagdown \diagup CO \text{ über } NH)$$
$$CH_3.C{=}C.CH_2.CH_2.COOH \quad (OC \diagdown \diagup CO \text{ über } O)$$

zu erhalten. Damit war zum erstenmal ein chemischer Zusammenhang zwischen Blut- und Gallenfarbstoff bewiesen.

Der oxydative Abbau des Hemibilirubins, den H. Fischer, Paul Meyer und H. Röse mit Bleisuperoxyd und Schwefelsäure durchgeführt

hatten, führte zu Hämatinsäure, Methyläthylmaleinimid (II) und dem Oxim der von Piloty entdeckten Phonopyrrolcarbonsäure (III).

II. $H_3C.C$ ═ $C.C_2H_5$; OC — CO ; NH

III. $H_3C.C$ ═ $C.CH_2.CH_2.COOH$; $O{=}C$ — $C{=}NOH$; NH

Die gleiche Behandlung führt beim Bilirubin nur zur Hämatinsäure. Das „Imid" kann nicht nachgewiesen werden.

Da Methyläthylmaleinimid und Hämatinsäure nicht aus den gleichen Pyrrolkernen hervorgehen können, waren 2 Pyrrolkerne im Molekül des Hemibilirubins (und Bilirubins) bewiesen.

Aus Hämin wird bei energischer Reduktion mit Eisessig und Jodwasserstoffsäure nach Nencki und Zaleski das Hämopyrrolgemisch (Basenfraktion), sowie in der Säurenfraktion Phonopyrrolcarbonsäure und Isophonopyrrolcarbonsäure (H. Fischer) erhalten. Die nähere Untersuchung des Hämopyrrolgemisches ergab, daß in ihm 3 isomere Körper, nämlich Hämopyrrol (Nencki und Zaleski, H. Fischer und Bartholomäus, Willstätter und Asahina) von der Formel IV, Kryptopyrrol (H. Fischer und Bartholomäus, V) und Phyllopyrrol (Willstätter und Asahina, VI) sich nachweisen lassen.

IV. $CH_3.C$ — $C.C_2H_5$; $H_3C.C$ — CH ; NH

V. $H_3C.C$ — $C.C_2H_5$; HC — $C.CH_3$; NH

VI. $H_3C.C$ — $C.C_2H_5$; $H_3C.C$ — $C.CH_3$; NH

Die ersteren beiden sind also di-, das letztere ein tetraalkyliertes Pyrrol. Alle drei lassen sich durch Oxydation in Methyläthylmaleinimid überführen.

Die Phonopyrrolcarbonsäure und Isophonopyrrolcarbonsäure haben folgende Konstitution (VII, VIII):

VII. $H_3C.C$ — $C.CH_2.CH_2.COOH$; HC — $C.CH_3$; NH

VIII. $H_3C.C$ — $C.CH_2.CH_2.COOH$; $H_3C.C$ — CH ; NH

wobei die Stellung der Methylgruppe in α-Stellung nicht sicher ist.

Unterwirft man Bilirubin der gleichen Behandlung mit Jodwasserstoffsäure-Eisessig (H. Fischer 1911, H. Fischer und Röse 1912, Piloty und Thannhauser 1912), so tritt im Gegensatz zum Hämin keine totale Zertrümmerung ein, sondern Spaltung in Isophonopyrrolcarbonsäure und in Bilirubinsäure. Für diesen Körper haben Fischer und H. Röse die Konstitutionsformeln IX und X aufgestellt, während Piloty und Thannhauser die Formel XI diskutieren.

IX.

$H_5C_2.C$——$C.CH_3$ $H_3C.C$——$C.CH_2.CH_2.COOH$

$H_3C.C$ C——O——C $C.CH_3$

NH NH

X.

$H_3C.C$——$C.C_2H_5$ $H_3C.C$——$C.CH_2.CH_2.COOH$

$H_3C.C$ C——C——C COH

NH H_2 NH

XI.

$HOOC.H_2C$ H

C NH

$H_3C.C$——CH HC $CH_2.OH$

$H_3C.C$ CH HC——$C.C_2H_5$

NH CH_2

Piloty und Thannhauser stützen ihre Ansicht besonders auf ein Oxydationsprodukt, das sie aus Bilirubinsäure durch Behandlung mit Kaliumpermanganat erhielten (Dehydrobilirubinsäure). Die gleichen Autoren erhielten bei Verschmelzung einer größeren Menge Bilirubin Di- und wahrscheinlich auch Trimethylpyrrol in geringer Ausbeute. Nach Fischer und Röse gelangt man auch durch Abbau des Hemibilirubins zu Bilirubinsäure und Isobilirubinsäure. Sie konnten auch das Entstehen der Basenfraktion beim Abbau des Bilirubins und der Bilirubinsäure feststellen: Kryptopyrrol wurde isoliert.

Durch Erhitzen von Bilirubin und Hemibilirubin mit Natriummethylat konnten sie Dehydrobilirubinsäure und Trimethylpyrrolpropionsäure (XII) erhalten.

XII.

$H_3C.C$——$C.CH_2.CH_2.COOH$

$H_3C.C$ $C.CH_3$

NH

Letztere Säure entsteht dagegen nicht, wenn Bilirubinsäure analog behandelt wird (wohl aber Dehydrobilirubinsäure). Damit ist ein dritter Pyrrolkern im Bilirubin und Hemibilirubin nachgewiesen.

Die Analogien zwischen Hämin und Bilirubin bei weitgehendem Abbau sind danach sehr ausgesprochen. Damit ist aber noch nicht gesagt, daß eine enge Strukturverwandtschaft zwischen Bilirubin und Hämin bestehen muß. Sind doch die oxydativen und reduktiven Spaltprodukte der Chlorophyllderivate und des Mesoporphy-

rins identisch, und trotzdem müssen nach Willstätter und M. Fischer in den eigentlichen Farbstoffkernen bedeutende Unterschiede angenommen werden, die erst bei tiefgreifendem Abbau sich verwischen. Jedenfalls liegt auch heute noch die Überführung des Hämins in Bilirubin, wenn sie überhaupt chemisch möglich sein sollte, in weiter Ferne.

Die neueren Untersuchungen versetzen insofern dem Urobilin einen tödlichen Stoß, als sie den langdauernden Streit über die Identifizierung der verschiedenen Urobiline dahin beendigen, daß das Urobilin des Harns kein chemisches Individuum ist. Sie klären mit einem Schlage auf, warum die große Mühe einer langen Reihe von Forschern bis zu einem gewissen Grade nutzlos hat sein müssen, da es natürlich ein vergebliches Unterfangen war, ein Gemisch von Kondensationsprodukten rein darstellen zu wollen.

„Urobilin" erscheint uns heute nur noch als der Ausdruck einer Summe von Reaktionen, die aber, darüber müssen wir uns immer klar sein, auch unter wesentlich anderen Verhältnissen, die sicher mit der eigentlichen Urobilinbildung absolut nichts zu tun haben, auftreten können.

So erhebt sich die Frage, ob es überhaupt zweckmäßig erscheint, den Ausdruck Urobilin beizubehalten und für das Urobilinogen, das als chemisch wohldefinierter Körper sichersteht, seine chemische Benennung Hemibilirubin grundsätzlich einzusetzen. Es würde dies eigentlich folgerichtig sein und würde dem Vorgange Friedrich Müllers entsprechen, der von der Voraussetzung der Identität des Urobilins mit dem Hydrobilirubin Malys ausging und deshalb den Ausdruck Hydrobilirubin überall verwendet, wo Urobilin gemeint ist.

Sprechen wir aber vom Hemibilirubin, so ist der Ausdruck Urobilin insofern nicht gerade zweckmäßig, als er dauernd die Fiktion eines chemischen Körpers in gleicher Art wie das Hemibilirubin in sich birgt. Wir wären dann gezwungen, für das Urobilin eine neue Benennung einzuführen. Dies hätte insofern Vorteile, als der Ausdruck Urobilin zu sehr das Auftreten im Harn betont, während doch eigentlich nach der Entstehung des Körpers dem Stercobilin der Vorzug gebührte. Andererseits ist es immer eine mißliche Sache, für Körper, deren Bezeichnung gang und gäbe ist, neue Ausdrücke einführen zu wollen. Das würde zunächst die vielfältige Nomenklatur, die in der Lehre der Harnpigmente sich zu einen Unfug ausgewachsen hatte, nur um einen weiteren Beitrag vermehren. So ist es besser, die Ausdrücke Urobilinogen und Urobilin zunächst vielleicht doch noch beizubehalten, nur sollte man keine Gelegenheit vorübergehen lassen, klar zum Ausdruck zu bringen, was man sich unter Urobilinogen, was unter Urobilin vorstellt. Die neue Namengebung würde auch wenig für eine Zusammenfassung sich eignen, die nach der klinischen Seite doch noch auf Untersuchungen von Autoren sich aufbauen muß, die Urobilin und Urobilinogen promiscue gebrauchten. Tatsächlich kommt ja auch, wie wir sehen werden, klinisch beiden so ziemlich dieselbe Dignität zu.

II. Die Klinik des Urobilins.

1. Das Vorkommen des Urobilins unter normalen Verhältnissen und bei Krankheiten.

Während die Chemie sich lange Zeit abmühte, in der Urobilinfrage weiterzukommen, wurde von seiten der Kliniker ein ziemlich umfangreiches klinisches und experimentelles Tatsachenmaterial gesammelt, das sich nicht nur auf das Vorkommen vermehrten Urobilingehaltes des Harns bei den verschiedensten Krankheiten erstreckte, sondern das vor allem mit Rücksicht darauf gesammelt wurde, den Stoffwechsel und den Entstehungsort des Urobilins klarzulegen und seine Ausscheidungsverhältnisse zu erkennen.

Eine Übereinstimmung nach all diesen Richtungen ist aber hier nicht erzielt worden, nicht einmal der Entstehungsort des Urobilins wird von allen Klinikern trotz der vielen Untersuchungen, die gerade auf diesen Punkt gerichtet waren, an die gleiche Stelle verlegt. Der Entstehungsort des Urobilins ist aber für das weitere Schicksal des Körpers von ausschlaggebender Bedeutung, so daß der Entstehungsort sozusagen die Devise für die verschiedenen Theorien geworden ist, die sich über Bildung, Ausscheidung und Verhalten unter pathologischen Bedingungen des Urobilins entwickelt haben.

Auch das Ausgangsmaterial, aus dem sich das Urobilin bildet, ist umstritten. Während die einen Autoren nur eine Bildung aus Bilirubin annehmen, glauben andere auch eine Bildung aus Blutfarbstoff direkt annehmen zu müssen, ohne daß der Weg dabei über das Bilirubin geht. Der älteste Vertreter dieser letzteren Anschauung ist Hoppe-Seyler, der ja aus Hämatin durch Reduktion mit Natriumamalgam Urobilin erhalten haben wollte. Andere chemische und biologische Experimente, die das beweisen sollen, werden erwähnt werden. Die Beobachtung, daß bei intensivem Blutzerfall oder Blutergüssen starke Urobilinurie auftritt, wurde in gleicher Richtung verwertet. Strenge Beweiskraft kommt allen diesen Versuchen nicht zu. Aber es stehen ihnen die einwandfreien chemischen Untersuchungen gegenüber, die oben ausführlich besprochen sind, in denen es gelang, auf reinem chemischem Wege vom Bilirubin zum krystallisierten Urobilinogen, d. h. Hemibilirubin zu gelangen. Es kann also heute eigentlich nur mehr von einer Bildung von Urobilin aus Bilirubin gesprochen werden.

Es werden drei Theorien zu besprechen sein: die hepatogene Theorie verlegt den Entstehungsort des Bilirubins ausschließlich in die Leber. Die histiogene Theorie nimmt an, daß das Urobilin in den Geweben oder im Blut selbst entstehen könnte. Speziell das Bindegewebe und die Nieren werden dabei näher ins Auge zu fassen sein. Die herrschende Theorie ist die enterogene, die unter dem überragenden Einfluß Friedr. Müllers sich siegreich durchgekämpft hat. Sie verlegt die Bildung des Urobilins in den Darm.

Daß natürlich sehr viele Autoren geneigt sind, sowohl den einen

wie den anderen als auch den dritten Entstehungsmodus anzuerkennen, ist selbstverständlich, wenn auch damit ein wirklicher Fortschritt kaum erwartet werden kann. Allerdings wird sich zeigen, daß ein guter Kern in allen Theorien über die Urobilinbildung sich findet, und es wird notwendig sein, alles wirklich gesicherte und einwandfrei experimentell gestützte Material zu verwenden, wenn wir zu einer restlosen Erklärung der vielen Probleme kommen wollen, die der Urobilinstoffwechsel bietet.

Leider sind diese Betrachtungen auch dann nicht imstande, jetzt schon die neuen Fortschritte, die die Urobilinchemie gemacht hat, für die Klinik zu verwerten, da klinische Untersuchungen nach dieser Richtung noch ausstehen. Sie werden uns vielleicht später einmal einen Einblick in den Pyrrolstoffwechsel tun lassen, von dem uns heute eigentlich nichts bekannt ist. Über biologische Wirkungen der Pyrrolderivate liegen ebenfalls erst vereinzelte Beobachtungen vor (Meyer-Betz). Aber wir werden auf diesem Wege fortschreitend hoffentlich bald Einblicke in eine Körperklasse gewinnen, die für den Organismus — setzt sich doch aus ihnen der Blutfarbstoff zusammen — von der allergrößten Bedeutung ist.

Die klinischen Untersuchungen der früheren Autoren nahmen im allgemeinen nur auf das Urobilin Rücksicht. Das Urobilinogen hat erst durch die bequeme Ehrlichsche Reaktion wesentliche Bedeutung erlangt. Es soll gleich vorweggenommen werden, daß eine Unterscheidung beider Stoffe für die Klinik schon deshalb kaum möglich ist, weil praktisch überall, wo Urobilinogen gefunden wird, auch in allerkürzester Zeit Urobilin vorliegt. Daß das Urobilinogen derjenige Stoff ist, der im Körper fast ausschließlich vorkommt und ausgeschieden wird, wird später noch genauer zu besprechen sein. Daß Urobilin in vereinzelten Fällen auch in ganz frisch untersuchten Substraten vorkommen kann, daran ist bei der leichten Zersetzlichkeit des Urobilinogens trotzdem wohl nicht zu zweifeln. Für die Besprechung der Entstehung des Urobilins kann jedenfalls Urobilin und Urobilinogen nicht auseinander gehalten werden.

Ehe wir auf die Theorien der Urobilinbildung und des Urobilinstoffwechsels eingehen, müssen wir über die Fundstätten des Urobilins und sein Vorkommen bei Krankheiten uns orientieren.

Jaffé hat das Urobilin zuerst in der Galle nachgewiesen, dann im Harn gefunden. Van Lair und Masius sind seine Entdecker in den Faeces. In allen 3 Fällen, die die wichtigsten Fundstätten des Urobilins darstellen, findet sich für gewöhnlich und wenn frisch untersucht wird, vorwiegend das Chromogen.

In der Galle kommt das Urobilin regelmäßig zur Ausscheidung, so fanden Hayem und Winter Urobilin in allen untersuchten Proben. Kimura hat in 98 Fällen ebenfalls regelmäßig das Urobilinogen häufig neben Urobilin in der Leichengalle nachgewiesen. Angaben z. B. von Letienne, Mya, Patella usw., die dem entgegenstehen, sind sicher nicht richtig. Der Einwand, daß das Urobilinogen durch einen Fäulnis-

vorgang sich bildet, ist nicht stichhaltig. Hamarsten hat außerdem in der Galle eines Hingerichteten Urobilinogen gefunden. Ich selbst habe bei sehr kurz nach dem Tode (1 bis 2 Stunden) vorgenommenen Sektionen reichlich Urobilinogen in der Galle nachweisen können. Das schließt natürlich nicht aus, daß in der Galle unter besonderen Verhältnissen durch Bakterienwirkung, z. B. durch Infektion der Gallenwege mit Bacterium coli, Urobilin gebildet wird. Das Urobilin fehlt in der Galle nur bei totalem Choledochusverschluß, bei starker Diarrhöe und auch beim Neugeborenen. In einem Fall von Pfortaderthrombose Mac Munns fand sich ebenfalls kein Urobilin in der Galle. Hunde, denen der Ductus choledochus unterbunden wurde (Beck), haben kein Urobilin in der Galle, wenn die Tiere nach der Unterbindung getötet und die aufgespeicherte Galle untersucht wurde. In Übereinstimmung damit zeigten Gallenfisteltiere einige Tage nach Anlegung der Fistel kein Urobilin in der Galle. Dasselbe hat Bauer bei Menschen mit Gallenfisteln, bei vollkommenem Abschluß der Galle vom Darm, beobachtet.

Im Stuhl findet sich immer reichlich Urobilin. Der Gehalt ist unabhängig von der Farbe, da ja, wie Friedr. Müller nachwies, das Chromogen des Urobilins normalerweise sich findet. Bei vermindertem Gallenzufluß in den Darm ist der Urobilinogengehalt der Faeces vermindert, wenn auch zahlenmäßige Angaben dafür nur wenig besagen. Bei vollkommenem Verschluß des Ductus choledochus fehlt das Urobilinogen im Stuhl vollkommen oder findet sich nur in Spuren. Trotzdem beim Neugeborenen massenhaft Gallenfarbstoff im Darm sich findet, fehlt bei ihm das Urobilin, selbst in Fällen von Icterus neonatorum. Die Menge des Koturobilins sinkt wesentlich unter dem Einfluß von Durchfällen. Nach Riva soll Urobilin auch im Darminhalt bei schwerer Leberatrophie und schwerer Phosphorvergiftung vermißt werden.

Wenn man den Darminhalt vom Duodenum an bis zum Rectum untersucht, so lassen sich Unterschiede des Urobilinogengehalts der verschiedenen Darmabschnitte nachweisen. Im Duodenum mit seinem galligen Inhalt findet sich natürlich etwas Urobilin neben viel Gallenfarbstoff. Am Ende des Ileums ist dieser immer noch vorherrschend, im Dickdarm findet sich nur noch Urobilin bzw. Urobilinogen (Friedrich Müller). Adolf Schmidt hat mit seiner Sublimatprobe ausgedehnte Versuche über den Gehalt von Urobilin im Darm angestellt. Urobilin gibt mit Sublimatlösung eine tiefrote Färbung, die sich durch Amylalkohol extrahieren läßt, das Urobilinspektrum zeigt und auch fluoresciert. Nicht mit Urobilin vermischte Teile nehmen Grünfärbung an. Er fand, daß im Jejunum und Ileum in einem Drittel der Fälle so gut wie kein Urobilin vorkommt, und daß erst an der Bauhinischen Klappe, sicher aber direkt hinter ihr massenhaft Urobilin sich nachweisen ließ. Schmidt berichtet, daß auch mit Sublimat einbalsamierte Leichen eine derartige Verteilung des Urobilins im Darm zeigten. Nach Nencki, Macfadyen und Sieber fehlt im Darmfistelinhalt Lebender das Urobilin. Die gleiche Beobachtung machte Schmidt an einer Patientin mit Dünn-

darmfistel. Auf Urobilinogen wurde allerdings dabei nicht untersucht. Schmidt hat verschiedentlich das Vorhandensein von Urobilinogen aus einer erst spät auftretenden Rotfärbung der Darmabschnitte geschlossen. Auch nach Steensma erscheint nur Urobilinogen im Kot.

In Blut und Serum wurde vielfach auf Urobilinogen bzw. Urobilin gefahndet. Leider finden sich auf diesem interessanten Gebiet die widersprechendsten Angaben. Während manchen Autoren, wie z. B. Huber, der Nachweis des Urobilins im Blut fast in allen Fällen bei starker Urobilinurie gelungen sein soll, geben andere, wie z. B. Roth und Herzfeld, an, daß ihnen dieser Nachweis nur ganz ausnahmsweise gelungen sei. Die gleichen Gegensätze zwischen den Befunden finden sich nicht nur bei den deutschen, sondern auch bei den französischen Autoren. So stehen hier, abgesehen von den früheren Autoren, die schlecht definierte Farbstoffe nachwiesen, Hayem und Tissier, die sogar Urobilin häufiger im Serum als im Urin gefunden haben wollen, andere, wie z. B. Gilbert, gegenüber, denen dieser Nachweis fast nie geglückt ist. Daß Urobilin im Blutserum vorkommen kann, unterliegt keinem Zweifel, ebensowenig daß es im normalen Blut fehlt. Beobachtungen von Hildebrandt, Jaksch, Naegeli, Fromholdt und Nesseroff, Möller sind dafür einwandfreie Beweise, immerhin ist dieser Befund nicht gerade häufig. Auch Urobilinogen kommt im Blute vor. Die Krankheiten, bei der das Urobilin am häufigsten gefunden wird, sind die croupöse Pneumonie und die perniziöse Anämie. Dem Nachweis dieser Körper im Blute stehen sicherlich besondere Hindernisse im Wege, wenn ich auch den Anschauungen, die Herzfeld und Roth nach dieser Richtung hin entwickeln, keineswegs beipflichten möchte. Recht auffallend ist die Angabe Lemaires, der 6 mal unter 10 Fällen Urobilin im Nabelschnurblut gefunden haben will.

Im Leichenblut hat Biffi unter 98 Fällen 96 mal Urobilin gefunden, es fehlte nur bei 2 Fällen gesunder, gewaltsam Verstorbener.

Im Gegensatz zu den Befunden im Blut ist Urobilin häufiger in serösen Flüssigkeiten nachweisbar. D. Gerhardt hat sich zuerst ausführlicher mit solchen Untersuchungen beschäftigt und unter 17 Fällen in Leichenexsudaten des Perikards, Peritoneums und der Pleura von Patienten, die fast alle reichlich Urobilin im Harn zeigten, nur 2 mal das Urobilin vermißt. In diesen beiden Fällen zeigte aber auch der Harn geringen Urobilingehalt (Ca. hepatis und Pneumothorax). Die positiven Fälle waren metastasierte Lebercarcinome, Herzaffektionen mit Stauung, Phthisen, Pneumonien, perniziöse Anämie, Saturnismus. Bei einem der Fälle von Lebercarcinom war zwar Urobilin in den serösen Flüssigkeiten, nicht aber im Harn nachweisbar. Um den Einwurf einer Leichenveränderung (Diffusion des Urobilins aus dem Darm) zu entkräften, hat D. Gerhardt auch intra vitam Punktionsflüssigkeiten untersucht und konnte auch hier in einigen Fällen positive Resultate erzielen. Gerhardt nahm Diffusion aus dem Blut in die Exsudate an, und es gelang ihm auch, im Blutserum eines Herzkranken mit Ikterus und Pneumonie Urobilin spektroskopisch nachzuweisen. Urobilinogen kann ebenso in frisch

punktierten Ex- bzw. Transsudaten (so z. B. bei Lebercirrhose) nach meinen eigenen Beobachtungen nachgewiesen werden. Gerhardts Befunde sind späterhin verschiedentlich bestätigt worden.

In der Spinalflüssigkeit ist Urobilin nach Gehirnhämorrhagien und bei Ikterischen von französischen Autoren (Bari, Froin u. a.) gefunden worden.

Die Mengen, die im Harn zur Ausscheidung kommen, betragen nach den Untersuchungen von Hoppe-Seyler, Gerhardt, Friedr. Müller u.a. nur Zenti-, höchstens Dezigramme; in den Faeces kommen Mengen von nicht wesentlich höherer Größenordnung vor, manchmal werden aber selbst unter normalen Verhältnissen nur wenige Milligramm gefunden (Müller). Zum gleichen Resultat kamen Brugsch und Retzlaff mit einer colorimetrischen Methode, ebenso Ladage. Dagegen haben Eppinger und Charnas mit ihrer Methode der Urobilinogenbestimmung (s. oben) ganz wesentlich höhere Werte bei verschiedenen Krankheiten (so bei hämolytischem Ikterus, perniziöser Anämie, Polycythämie) gefunden, und auch ihre Normalwerte überschreiten 1 dcg.

Sehr spärlich sind die Untersuchungen, die sich mit dem Auftreten des Urobilins in den Geweben selbst befaßt haben. Das erste Organ, das in dieser Richtung genauer untersucht wurde, war die Haut. Aber weder Quincke noch Kiener und Engel, noch Winter waren imstande, im Gewebe Urobilin nachzuweisen. Allerdings dürfen, was schon D. Gerhardt hervorhob, die Schwierigkeiten solcher Untersuchung für die Deutung des Resultats nicht außer acht gelassen werden. Hildebrandt gibt an, daß er alkoholische Extrakte verschiedener Organe auf ihren Gehalt an Urobilin untersucht habe, er habe aber nur in der Leber Urobilin nachzuweisen vermocht. Fischler konnte nur in der Leber von Lebercirrhotikern Urobilin nachweisen. Mir selbst ist es bei der Untersuchung von allerdings wenig umfangreichen Gewebsstücken von Leber, Milz, Niere, Nebenniere, Pankreas, Muskel, Hoden, Gehirn und rein gespültem Darm nicht gelungen, im alkoholischen Extrakt mittels der Aldehydreaktion Urobilinogen nachzuweisen. Es handelt sich in diesem Falle um eine kaum 2 Stunden zuvor an perniziöser Botriocephalusanämie zugrunde gegangenen Patientin, die nur geringe Mengen Urobilinogen im Harn aufwies, während die Reaktion in der gleichzeitig mit den Organen untersuchten Galle stark positiv war. Nach Schmidt geben Glycerin- und Wasserextrakte des Darms die charakteristische Reaktion des fluorescierenden Zinksalzes. Er hat Rotfärbung des Darms auch ziemlich regelmäßig mit Sublimat bekommen (Imbibition!?).

Urobilinurie.

Der gesunde Mensch zeigt im frisch gelassenen Harn eine minimale, höchstens eben deutliche Aldehydreaktion; vorgebildetes Urobilin kommt bei ihm nicht vor. Bei Krankheiten soll dagegen nach Angabe mehrerer Autoren Urobilin als solches nachgewiesen werden; wahrscheinlicher ist, daß es auch hier nachträglich (bei der Reaktion!) entstand.

An diesem Befund der geringen normalen Urobilinurie ändern auch starke Anstrengungen nichts, nur soll nach Grimm die Nahrungsaufnahme mit ihrer reichlichen Gallensekretion zu einer Steigerung der Urobilinausscheidung Veranlassung geben. Ebensowenig hat die Art der Ernährung einen deutlichen Einfluß auf die Urobilinausscheidung. Es wird also nicht, wie Hoppe-Seyler dies annahm, durch Zufuhr von Fleisch oder Blut im Magendarmkanal eine Vermehrung des Urobilins im Harn erzeugt (Fischler). Differenzen zwischen den einzelnen Lebensaltern finden sich nicht. Nur der Neugeborene macht eine Ausnahme (Friedr. Müller). Bei ihm fehlt das Urobilin in den ersten Lebenstagen vollkommen. Dem steht die Beobachtung Hildebrandts, der Urobilin von der Mutter auf den Foetus übergehen sah, nicht entgegen. Im Hunger kann, wie Hildebrandt an einer Hungerkünstlerin zeigte, Urobilinurie entstehen, doch liegen natürlich bei langdauerndem Hunger schon pathologische Verhältnisse vor. Die Menstruation ist ohne Einfluß auf die Urobilinausscheidung. Dagegen scheint — Nachprüfung auf breiter Basis wäre erwünscht — in den letzten Zeiten der normalen Gravidität erhöhte Urobilinausscheidung vorzukommen, ohne daß dafür andere Krankheitsursachen verantwortlich gemacht werden können.

Das Fieber als solches hat nicht, wie dies Jaffé annahm und in der ersten Zeit nach der Entdeckung des Urobilins Bogomolow vertrat, bestimmten Einfluß auf das Auftreten oder gar die Mengenverhältnisse des Urobilins im Urin. Disqué hat dies schon gezeigt, und später hat fast jeder Autor einen Beitrag geliefert, der gegen diese Abhängigkeit spricht.

Von den Infektionskrankheiten geht schließlich jede einmal gelegentlich mit Urobilinurie einher. Man findet sie aber bei bestimmten Krankheiten besonders häufig. Dazu gehört nach meinen eigenen Erfahrungen ganz besonders der Scharlach, bei dem sich in fast allen Fällen (nach Angaben von Tugendreich in 90 Proz.) und besonders in den schweren auch sehr hochgradige Urobilinurie findet. Unter den quantitativen Bestimmungen Friedr. Müllers stehen 2 Scharlachfälle mit sehr hohem Urobilingehalt. Im Gegensatz dazu verläuft die Angina lacunaris (um dies gleich vorweg zu nehmen) nur selten mit stärkerer Urobilinurie, mäßige findet sich häufiger; bei Angina parenchymatosa meist keine Urobilinurie. Von den übrigen akuten Exanthemen können noch die Masern mit starker Urobilinurie verlaufen (eigene Beobachtungen und Erben), meist findet sich nur mäßige Urobilinurie. Rach und v. Reuß geben an, daß sie erst mit Fieberabfall erscheine. Sie kann auch bei Röteln vorhanden sein. Bei den Pocken fehlt sie im Initialstadium (Justi) und braucht auch trotz ausgesprochener Suppuration nach unseren Münchener Erfahrungen (Kämmerer) weiterhin nicht aufzutreten.

Beim Keuchhusten kommt nach Braunschweig Urobilinurie nicht vor; bei pneumonischen Prozessen in seinem Verlauf ist sie zu erwarten.

Über die Diphtherie findet man recht widersprechende Angaben. Tugendreich findet Urobilinurie nur in 7 Proz. seiner Fälle, Labbé behauptet, sie in 87 Proz. gefunden zu haben, nach Binet trifft man nur selten ausgesprochene Vermehrung. Hildebrandt fand von 12 Fällen in zweien stärkere Urobilinurie. Im allgemeinen kommt geringe Vermehrung ziemlich häufig vor, dieser Meinung ist auch Lemaire, starke Ausscheidung ist nicht häufig. Dadurch dürften die Differenzen der Autoren sich wohl erklären.

Beim Typhus abdominalis ist im Beginn oft nur mäßige Urobilinurie vorhanden, selbst in Fällen schwerer Infektion. Dagegen kann sie im Verlauf der Erkrankung sehr deutlich werden. Die Urobilinurie kann nach der Entfieberung noch weiter andauern. Sicher ist, daß für die Stärke der Reaktion, worauf auch Hildebrandt hinweist, die Durchfälle beim Typhus eine große Rolle spielen.

Bei Tetanus soll nach Falcone starke Urobilinurie zu finden sein. Für das Fleckfieber fehlen Angaben. Ebenso habe ich für die Cholera keine sichere Untersuchung eruieren können. Solange die heftigen Durchfälle andauern, kann sie wohl nicht zustande kommen. Bei der Bacillendysenterie kommt Urobilin nicht zur Beobachtung. Bei der Amöbenruhr nur dann, wenn Leberkomplikationen, die gefürchteten Leberabscesse, sich einstellen (Justi).

Der akute Gelenkrheumatismus zeigt in allen schweren Fällen starke Urobilinurie; bei den leichteren ist sie in einem Teil nur gering (50 Proz. Hildebrandt; konstant Lemaire). Die übrigen septischen Allgemeinerkrankungen gehen nur dann mit Urobilinurie einher, wenn Komplikationen von seiten der Lungen oder der Leber vorhanden sind. Dies gilt besonders für diejenigen Fälle, von Kolisepsis zum Beispiel, die von der Leber ihren Ausgang nehmen. In der Mehrzahl der Fälle von Erysipel ist Urobilinurie vorhanden, zeigt aber wechselndes Verhalten. Sie tritt erst einige Zeit nach Beginn der Erkrankung auf und kann auch erst nach Abfall des Fiebers erscheinen, um bis weit in die Rekonvalescenz anzudauern (Hildebrandt). Bei der Meningitis cerebrospinalis findet sich nach meinen Erfahrungen aus München fast in allen Fällen ausgesprochene Urobilinurie.

Bei Malaria zeigen sowohl die akuten Fälle, besonders die Erstlingsfieber und alle schweren Rezidive, sehr intensive Urobilinurie (Justi u. a.); bis 11 Wochen nach Ablauf der akuten Erscheinungen kann sich die Urobilinurie hinziehen; bei längerer Dauer sind Komplikationen anzunehmen. Neubauer und Fischler haben bei Malaria parallel den Fiebersteigerungen oder etwas später als diese entsprechend dem Blutzerfall große Mengen von Urobilin im Harn auftreten sehen. Nach Simpson und Edie fällt die Urobilinurie dem Chinin zur Last.

Febris recurrens geht regelmäßig mit Urobilinurie einher (Georgiewski). Sie findet sich auch beim gelben Fieber.

Was die Zoonosen endlich betrifft, so gingen 2 Fälle von Actinomycose der Pleura an der Königsberger Klinik mit starker

Urobilinurie einher. Bei Trichinosis gibt Stäubli keine Urobilinvermehrung an.

Unter den Lungenerkrankungen interessiert vor allem die Pneumonia crouposa. Für sie gilt, was Grimm schon gefunden hat: „Die Urobilinurie kann im Anfange fehlen, steigt mit der Entwicklung der Krankheit an und erreicht ihren Höhepunkt vor und nach der Krisis.“ Grenet gibt für die Häufigkeit ihres Vorkommens 83 Proz. für den Erwachsenen, 33 Proz. beim Kinde an. Er meint, daß Nierenkomplikationen ihr Auftreten verhindern. Der Zusammenhang des bei Pneumonie sich öfters findenden Ikterus mit der Urobilinurie wurde von Leube, Quincke, Hayem, Gilbert je nach ihrer Stellung zur Urobilingenese gedeutet. Bei Bronchopneumonien ist die Ausdehnung der Herde für die Intensität maßgebend. Im Gegensatz zu Hildebrandt muß betont werden, daß auch bei Bronchiektasien besonders dann, wenn bei ihr Allgemeinsymptome (Kachexie, sept. Fieber, Schweiße) sich finden, Urobilin sehr ausgesprochen sein kann. Ähnlich verhält sich die Lungengangrän.

Bei der akuten Pleuritis finden sich für gewöhnlich nur mäßige Mengen von Urobilin. Urobilin läßt sich in nicht gar seltenen Fällen im Exsudat nachweisen.

Bei der Lungentuberkulose ist zwischen lokalen und generalisierten Affektionen zu unterscheiden. Bei der beginnenden Lungentuberkulose fehlt wohl immer die Urobilinurie; erst wenn stärkere Allgemeinsymptome sich geltend machen oder eine Generalisation des Prozesses anzunehmen ist, tritt Urobilinurie, dann aber allerdings recht häufig und oft sehr stark ein. Sie kann fehlen bei sehr starken Durchfällen. Bei akuter miliarer Aussaat ist die Urobilinurie nur gering. Nach Hoppe-Seyler soll sie sogar herabgesetzt sein. Starke Urobilinreaktion bei Tuberkulose ist oft ein ominöses Zeichen. Hildebrandt setzt sie sogar der Diazoreaktion bei der Tuberkulose an die Seite. Daß fortgeschrittene fieberhafte Phthisen keine Urobilinurie zeigen müssen, wie Clemens dies angibt, Hildebrandt bezweifelt, ist richtig. In anderen Fällen muß die Urobilinurie bei der Tuberkulose auf Kreislaufstörungen, Erkrankungen der Leber, Alkoholismus und andere Komplikationen bezogen werden. Sonst macht lokale Tuberkulose keine Urobilinurie (Grimm), während die generalisierte Tuberkulose der Lymphdrüsen mit sehr starker Urobilinurie nach Hildebrandt einhergeht. Ich kann das vollkommen bestätigen. Die tuberkulöse Peritonitis zeigt wechselnden Befund. Hildebrandt gibt für 5 Fälle starke Reaktion an. Hier liegt, glaube ich, ein zufälliges Zusammentreffen vor, die Urobilinurie kann ebenso fehlen. Hoppe-Seyler fand, daß nach Tuberkulininjektionen Urobilinurie auftrat.

Herzkrankheiten. Gut kompensierte Herzfehler, ganz allgemein gesprochen, verursachen keine Urobilinurie; dagegen können diejenigen Ansprüche an das Herz, die beim normalen Menschen keine Urobilinurie aufkommen lassen, also z. B. Anstrengungen zur Urobilinurie führen, eine Beobachtung, die Großmann vorschlug, zur Funktions-

prüfung des Herzens heranzuziehen. Sobald aber die Kompensation leidet, kann Urobilinurie eintreten, und sie tritt sogar früher und öfter ein als die unter ähnlichen Verhältnissen auftretende Albuminurie. Die Besserung der Kompensation läßt das Urobilin dann wieder verschwinden. Daß Stauungsharne sehr reich an Urobilin sind, wird von den verschiedensten Autoren angegeben. Immerhin liegen die Verhältnisse nicht ganz so einfach, ich habe mehrfach beobachtet, daß Urobilinurie auftritt oder jedenfalls sich ganz wesentlich vermehrt, wenn die Herzkraft sich besserte, die Diurese reichlicher wurde, Ödeme verschwanden. Münzer und Bloch meinen, daß allgemeine Stauung nicht zur Urobilinurie führe, sondern nur dann, wenn ausgesprochene Lebererkrankung sich einstelle. Daß es insbesondere die Störungen im Bereich des rechten Herzens sind, die zur Urobilinurie führen, hat A. Jonaß betont.

Sekundäre Behinderung der Herzarbeit durch Lungenveränderungen (entzündliche Prozesse, Pleuraexsudate, Schwarten) können ebenfalls Urobilinurie verursachen. Es soll aber gleich hier betont werden, daß die Behinderung der Zwerchfellbewegung in gleicher Richtung wie die Beeinträchtigung der Herzarbeit wirksam werden kann.

Nierenkrankheiten. Bei reinen Nierenerkrankungen, mit Ausnahme solcher, die auf infektiöser Basis sich entwickelt haben, kommt Vermehrung der Urobilinausscheidung offenbar nicht zustande (Katz, Grimm). Vielmehr wird in manchen Fällen von verschiedenen Autoren (Achard und Morfaux, Herrscher, Gilbert) eine Verminderung der Urobilinausscheidung oder gar ihr vollkommenes Versiegen angenommen. Letzteres habe ich nie beobachtet. Man findet immer, wenn auch geringe Mengen von Urobilin bzw. Urobilinogen. Es ist darauf Rücksicht zu nehmen, daß die starke Verdünnung des Urins bei chronischen Nephritiden eine Veränderung der Urobilinausscheidung vortäuschen kann. Wirklich sichergestellt ist eine Verminderung der täglichen Ausscheidung nirgends. Salkowsky hatte in eiweißhaltigen Urinen die Bindung des Urobilins an Eiweiß annehmen wollen, die die Urobilinreaktion verhindert. Ganz anders liegen die Dinge, wenn die Nephritis oder natürlich ebensogut eine Pyelitis Teilerscheinung einer mehr oder weniger generalisierten Infektion darstellt. Hier kann natürlich positive Urobilinreaktion gefunden werden. Interessant und wichtig für die Beurteilung des Einflusses, den die Niere auf die Urobilinausscheidung hat, erscheint mir eine Beobachtung O. Neubauers, der im Aderlaßblut einer Schrumpfniere große Mengen Urobilin fand, ohne daß Urobilinurie bestand.

Magen-Darmkrankheiten. Magenkrankheiten, solange sie auf den Magen beschränkt sind, führen nicht zur Urobilinurie. Besonderes Interesse verlangt hier das Ulcus ventriculi und das Carcinom. Sie führen, auch wenn dauernd Blut in den Darm gelangt und auch dann, wenn stärkere Darmblutungen sich einstellen, an sich niemals zu Urobilinurie. Dagegen werden in manchen Fällen von Carcinommetastasen in der Leber besonders große Urobilinmengen im Harn angetroffen. Urobilinurie kann auftreten bei infektiöser Gastritis.

In der Darmpathologie sind die Obstipation und die gegensätzliche Diarrhöe von besonderer Bedeutung. In Übereinstimmung mit Bargellini, Gerhardt, Hildebrandt ist gegenüber den Franzosen, insbesondere Lemaire, daran festzuhalten, daß einfache Obstipation keine Urobilinurie verursacht, daß sie aber vielleicht die Urobilinurieausscheidung in Fällen vermehren kann, bei denen sowieso Urobilin sich findet, ist möglich. Dagegen führt die Diarrhöe meist zu einer Verminderung oder fast vollkommenem Verschwinden des Harnurobilins. Trotzdem wird bei infektiösen Magen-Darmkatarrhen Urobilinurie getroffen. Diarrhöen beeinflussen auch die Stärke der Urobilinurie bei Krankheiten, die an sich, wie z. B. der Typhus, leicht zu Urobilinurie führen.

Sehr wechselnd ist der Befund bei Perityphlitis, wo Urobilinurie manchmal vollkommen fehlt, aber ebenso oft angetroffen werden kann. Nach Lemaire soll sie immer vorhanden sein, nach Grimm sollen normale Verhältnisse bestehen, nach Gerhardt verläuft sie mit Urobilinurie, solange Fieber vorhanden ist. Eine genaue Untersuchung, die allerdings von chirurgischer Seite erfolgen müßte, wäre erwünscht und dürfte auch diagnostische Anhaltspunkte ergeben.

Die allgemeine Peritonitis geht, wenn sie nicht zu kurz dauert, mit beträchtlicher Urobilinurie einher. Diese findet sich auch gewöhnlich bei Ileus. In einem Fall eines primären Carcinoms des Sigmas mit Kompression des Duodenums durch das geschrumpfte Mesenterium fand Hildebrandt im Erbrochenen Urobilin. Schon früher hatte Mya rosafarbenes Erbrochenes bei Darmokklusion beobachtet, das durch große Mengen von Urobilin bedingt war, und hatte darauf eine Ortsdiagnose der stenosierten Stelle gegründet. Er nahm an, daß sich im Mageninhalt oder Erbrochenen nur dann Urobilin vorfinden könne, wenn die Stenose oberhalb des oberen Drittels des Dünndarms säße. Darmtuberkulose kann mit reichlicher Urobilinausscheidung einher gehen. Dasselbe war bei einem von uns beobachteten Fall von schwerer hämorrhagisch-ulceröser Kolitis, die zu allgemeiner Kachexie geführt hatte, der Fall.

Unter den Stoffwechselkrankheiten kommt langdauernde Urobilinurie in manchen Fällen von Diabetes vor (Steensma und eigene Beobachtungen), während in anderen Fällen keine Vermehrung des Urobilins sich findet. Die Gicht führt im Anfall zu ziemlich hochgradiger Urobilinurie (eigene Beobachtung). Nistico gibt an, bei Pellagra niemals Urobilinurie gesehen zu haben.

Die Befunde bei Nervenerkrankungen sind im allgemeinen negativ.

Die progressive Muskelatrophie geht manchmal mit Urobilinurie einher, ohne daß andere Gründe als die Krankheit selbst dafür angeschuldigt werden können.

Bei Gehirnblutungen bildet sich keineswegs immer, auch nicht später, Urobilinurie aus. Bei Gehirntumor, wo Fischler so häufig Urobilinogen fand, kann sie ebenso fehlen. Es ist Hildebrandt zu-

zustimmen, wenn er bei solchen Befunden, wie bei der Apoplexie darauf hinweist, daß die Krankheit, die als Ursache für den Gehirnschlag angesehen werden muß, für sich allein schon Urobilinurie verursachen kann, so daß sie keineswegs auf das Gehirnleiden bezogen werden muß.

Die Beobachtung, daß sonstige Blutergüsse ins Gewebe durch Verletzungen zu starker Urobilinurie führen, geht auf Poncet zurück und ist, vielfach bestätigt, von v. Bergmann, besonders auch für traumatische Blutungen in die Schädelhöhle betont worden. Dagegen machen kleine subcutane Blutungen, auch wenn sie über den ganzen Körper verstreut sind, meist keine Urobilinurie, während in anderen Fällen, wie beim Skorbut, Erythema multiforme (Hoppe-Seyler, Hildebrandt) häufig Urobilinurie gefunden wurde, doch lassen gerade diese Erkrankungen eine wesentlich andere Deutung der Urobilinentstehung zu als gerade aus diesen Blutungen.

Über chirurgische Affektionen (vgl. auch oben) ist wenig bekannt. Abscesse, Eiterungen können mit starker Urobilinurie einhergehen. Blutungen in die Bauchhöhle brauchen, entgegen den Angaben von Dick, der sie in 3 Fällen von Hämatocele retrouterina fand, nach Mandry nicht zur Urobilinurie zu führen.

Während in der normalen Schwangerschaft, entgegen Angaben von Merletti, Lemaire meist keine Urobilinvermehrung fand, fand er sie bei denjenigen Schwangeren, die Albuminurie aufwiesen, fast regelmäßig (unter 21 Fällen 20 mal); bei der Eklampsie ist Urobilinurie vorhanden, beim unstillbaren Erbrechen, besonders wenn es länger dauert, kann sie sehr stark sein. Nach Merletti soll besonders der intrauterine Fruchttod zu Urobilinurie bei der Mutter führen. Nach Hildebrandt kann von der kranken Mutter Urobilin auf den Foetus übergehen. Jedenfalls fand er reichlich Urobilin in der Gallenblase und im Dünndarm eines Foetus, dessen Mutter an Lungentuberkulose gestorben war und die starke Urobilinurie gezeigt hatte.

Unter den Giften, die Urobilinurie hervorrufen, ist an erster Stelle der Alkohol zu erwähnen. Alle stärkeren Alkoholiker haben mehr oder weniger deutliche Vermehrung des Urobilins im Harn. Besonders nach dem akuten Rausch ist die Urobilinurie oft sehr ausgesprochen. Der Alkoholiker scheint auch leichter wie andere Menschen bei irgendwelchen Gelegenheiten Urobilinurie zu bekommen. Nach Aufhören des Abusus, besonders unter dem Einfluß eines Krankenhausaufenthaltes, geht die Urobilinurie meist rasch zurück.

Sehr stark kann die Urobilinurie bei der Bleivergiftung sein. Gübler gründete seine Lehre vom Ictère hémapheique auf einen Fall von chronischer Bleivergiftung, offenbar einen Fall von starker Urobilinurie. Gerhardt, Grimm, Hildebrandt, Renaut haben besonders auf die Urobilinurie als Folge der Bleivergiftung hingewiesen. Beim Eintreten schwerer Nephritis soll nach Morfaux und Brunellet diese Urobilinurie sistieren.

In 4 Fällen von Kohlenoxydvergiftung, die Tissier und Morfaux beschrieben haben, fand sich vom 3. bis zum 8. Tage starke Urobilinurie. In

Morfaux' Fällen soll sie bis über den 2. Monat nach der Vergiftung angedauert haben.

Längere Chloroformnarkose macht Urobilinurie (Messer und Kast). Sie kann schon am Tage nach der Narkose eintreten (Hildebrandt), oder sich erst am 3., 4. Tage zeigen (Messer und Kast). Bei chronischer Chloroformvergiftung geht der Ikterus mit Urobilinurie einher. Hämolytisch wirkende Gifte, wie Antifebrin (Friedr. Müller), Marethin (Krönig), Exalgin, Phenacetin, Acetanilid (Rovigi, Böri, Mya) machen neben Hämoglobinämie Urobilinurie. Bei Sulfonalvergiftung findet sie sich neben Hämatophorphyrinurie (Stockvis, Sobernheim, Salkowsky). Trional kann ebenfalls Urobilinurie verursachen. Dagegen sollen die Mittel, die nach Viglezio auf die Niere dichtend wirken, wie Chinin, Salicylsäure, Antipyrin, das Urobilin im Harn herabmindern. Mya fand in einem Fall von Phosphorvergiftung den Urin frei von Urobilin.

Nach Salvarsaninjektionen wurde mehrfach (Klausner, Gastaldi usw.) pathologische Urobilinurie beobachtet.

Krankheiten des Blutes. Reine Chlorose macht keine Urobilinurie, nur durch die rapid verlaufenden Fälle von Chlorose (?) soll nach Cavazza ausgesprochene Urobilinurie bedingt sein. Auch sollen bei Chlorose hydriatische Prozeduren Urobilinurie hervorrufen, was beim Gesunden nicht der Fall ist.

Bei der perniziösen Anämie findet sich in allen ausgesprochenen Fällen Urobilinurie oft in sehr ausgesprochenem Grade, dagegen fand sich in einem Fall von sekundärer Bothriocephalusanämie, der zum Tode führte, nur in den letzten Tagen geringe Urobilinogenvermehrung, in anderen war sie aber stark ausgesprochen, in wieder anderen gering, es liegt hier ein wechselndes Verhalten vor.

Bei der myeloischen Leukämie findet sich Urobilinurie nur, wenn Komplikationen bestehen, z. B. bei leukämischen Eiterungen. In einem letzthin von mir beobachteten Fall, wo nach einer Schnittverletzung am Damm schwer stillbare Blutung mit Bildung eines großen Hämatoms im Unterhautzellengewebe eintrat, fand sich selbst unter diesen Verhältnissen keine Urobilinurie.

Bei der lymphatischen Leukämie derselbe Befund, ebenso nach Rist und Ribotaux-Dumas, sowie nach Mya bei Fällen von akuter Leukämie.

Manche Fälle von Granulomatose gehen mit starker Urobilinurie einher. Bei Purpura soll sich keine Urobilinurie finden.

Bei der paroxysmalen Hämoglobinurie hat schon Hayem Urobilinurie beobachtet. Nach Böri geht die Intensität der Hämoglobinurie der der Urobilinurie parallel, doch ist bei starkem Blutgehalt des Urins der Nachweis der Reaktion oft durch den Blutgehalt verdeckt. Langstein, Erich Meyer und Emmerich u. a. heben die Urobilinurie des hämoglobinurischen Anfalls hervor, sowie die Tatsache, daß abortive Anfälle ohne Erscheinen von Hämoglobin im Harn, dagegen mit starker Urobilinurie einhergehen können.

Es erübrigt noch, die Urobilinurie bei den Leberkrankheiten zu besprechen. Sie kann sich bei den verschiedenartigsten Affektionen der Leber und der Gallenwege finden. Am auffallendsten ist sie bei Laënnecscher Cirrhose, hier kann die Urobilinurie schon lange Zeit ausgesprochen sein, ehe noch andere Erscheinungen vorhanden sind. Das gleiche ist bei der akuten Hepatitis der Fall. Bei ihr finden sich die stärksten Reaktionen, die man überhaupt zu Gesicht bekommen kann. Nicht nur im Urin, sondern auch im Ascites und im Blut. Dagegen geben Eppinger und Charnas nur mäßig erhöhte Kotwerte.

Bei der hypertrophischen Cirrhose hat Letulle Urobilinurie beobachtet. Bei der Stauungsleber finden wir wechselnde Verhältnisse (vgl. oben). Bei der Bantischen Krankheit, beim hämolytischen Ikterus gehört sie mit zu den konstanten Symptomen. Sie steht in Verbindung mit der Cholangitis, mit der Cholecystitis und ist ein Hauptsymptom des Leberabscesses. Sie ist ein regelmäßiger Begleiter des Icterus catarrhalis, dabei geht sie häufig dem Hautikterus vorauf und kann ihn noch längere Zeit überdauern. Meist ist die Aldehydreaktion bei dieser Krankheit sehr stark ausgesprochen. Wenn größere Carcinommetastasen in der Leber sich etablieren, ist sie vorhanden, während kleinere ohne sie einhergehen können. Bei den Infektionskrankheiten, die mit Urobilinurie einhergehen, finden sich stets auch ausgesprochene Leberdegenerationen parenchymatöser Natur oder Fettdegeneration. Dagegen braucht die Cholelithiasis an sich nicht mit dauernder Urobilinurie einherzugehen. Sie fehlt aber nie, wenn Gallensteinkoliken auftreten. Das Amyloid der Leber und akute gelbe Leberatrophie lassen das Urobilin aus dem Harn verschwinden (O. Neubauer). In drei anderen Fällen der Müllerschen Klinik war die Urobilinogenreaktion des Harns ganz gering.

Das Urobilin fehlt auch, das auffallendste Vorkommnis bei den Leberkrankheiten, in allen Fällen, bei denen vollkommener Verschluß des Choledochus eintritt. Unter diesen Verhältnissen fehlt das Urobilin, aber nicht nur im Urin, sondern auch im Kot, ja nach Erfahrungen, die bei Operationen gemacht wurden, läßt sich auch in solchen Fällen, ganz gegen die Regel, auch in der Galle Urobilin nicht mehr nachweisen.

Unsere Kenntnisse über die Urobilinausscheidung bei Krankheiten müssen trotz der vielfach gewonnenen Erfahrungen noch immer als recht dürftige bezeichnet werden. Dies liegt vor allem daran, daß eine wirklich brauchbare, klinisch leicht anzuwendende quantitative Methode noch immer nicht vorliegt. Wir sind über eine Registrierung des Vorkommens oder Nichtvorkommens der Urobilinurie kaum hinausgelangt. Hildebrandt hat zwar versucht, mit Hilfe einer ganz grob abschätzenden Skala näheren Einblick in die Urobilinausscheidung im Verlauf einiger wichtiger Krankheiten zu erhalten und er hat auch Schemen veröffentlicht oder veröffentlichen lassen (Ribo), nach denen diese Aus-

scheidungen sich vollziehen sollen. So erfreulich der Versuch ist, so stützen sich seine Untersuchungen aber doch auf ein viel zu geringes Material und eine durchaus anfechtbare Untersuchungsmethode. Es ist sicher, daß quantitative Untersuchungen wirklicher Art allein uns hier weiterbringen können. Daß nach dieser Richtung an sich spektrophotometrische Untersuchungen, wie sie zuerst Friedrich Müller und D. Gerhard ausgeführt haben, am meisten exakt sind, unterliegt keinem Zweifel. Nur scheint mir die Frage der Zurückführung auf ein absolutes Maß noch keineswegs einwandfrei gelöst.

Vor allem dürfte es im gegebenen Fall oft schwierig sein, zu entscheiden, welchem Symptom eines Krankheitsbildes die Urobilinurie zukommt.

Wenn wir die lange Reihe der Krankheiten aus allen Gruppen der internen Systematik überschauen, bei denen Urobilinurie und Stercobilinurie gefunden wird, so erscheint dies, wenn man sich nur nach dem Auftreten oder Fehlen der Reaktion richten wollte, fast unmöglich. Trotzdem lassen sich die verschiedenen Urobilinurien bei genauerem Zusehen auf ganz wenige ursächliche Typen zurückführen, nämlich auf den Typus der Leberschädigung und den Typus der Blutschädigung. Für viele Krankheitsgruppen können beide Ursachen in Konkurrenz treten (Infektionskrankheiten), während für andere der eine Typus entscheidend zu sein scheint (Leberkrankheiten, Blutkrankheiten). Für alle Krankheiten, bei denen die Urobilinurie gleichzeitig mit allgemeiner Stauung eintritt, wie bei den Herzkrankheiten, manchen Lungenaffektionen, wird die Rückwirkung dieser Stauung auf die Leber besonders ins Auge zu fassen sein, doch wird für diese selben Krankheiten von anderen Autoren ein gesteigerter Blutzerfall verantwortlich gemacht.

Das Bestreben einer einheitlichen Erklärung drängt dazu, noch weiter zwischen diesen Möglichkeiten zu wählen, d. h. die Urobilinurie entweder nur auf Leberschädigung oder nur auf Blutschädigung zurückzuführen. Die letztere Annahme, die von vielen Forschern vertreten wird, führt weiter zu der hochwillkommenen Hypothese, daß in der Urobilinausscheidung ein Maßstab für den Blutwechsel gegeben sei, den wir auf keine andere Weise überschauen können, während die Entscheidung nach der anderen Richtung dahin führt, in der Urobilinurie einen Maßstab für die Leberfunktion (Hildebrand) zu erblicken. Leider liegen, und die Besprechung der verschiedenen Theorien der Urobilinentstehung und des Urobilinwechsels wird dies zeigen, die Verhältnisse viel zu kompliziert, als daß wir in der Lage wären, den Urobilinwechsel auf einen solch einfachen Ausdruck zurückzuführen.

Vor allem stoßen wir aber auch hier wieder auf die empfindliche Lücke unserer klinischen Untersuchungen, die schon oben angedeutet wurde: das Fehlen quantitativer Untersuchungen, in denen klinisch einwandfrei nicht nur die Urobilinwerte in Harn und Stuhl und Körperflüssigkeiten während längerer Zeiträume verfolgt, sondern diese auch in Beziehung zur Blutbeschaffenheit gesetzt sind. Wissen wir doch nicht einmal mit

Sicherheit, ob ein Parallelismus zwischen den Werten in Stuhl und Urin besteht!

Es kommt weiterhin hinzu, daß alle diese Untersuchungen auf die erst kürzlich erhaltenen Befunde von der Vieldeutigkeit der Aldehydreaktion natürlich keine Rücksicht nehmen konnten. Es ist noch nicht untersucht, ob nicht bei dieser oder jener Krankheit neben dem als Hemibilirubin erkannten Urobilinogen nicht auch noch andere Körper, die die Aldehydreaktion geben, vorkommen, wenn dies auch meiner Ansicht nach nicht zu erwarten ist.

2. Die hepatogene Theorie.

Es lag sehr nahe, als Ort der Urobilinbildung die Leber anzunehmen. Sie ist der einzige Ort, wo für gewöhnlich Gallenfarbstoffe fabriziert werden. Die Abstammung des Urobilins aus dem Bilirubin wurde schon immer angenommen. Der erste Ort, wo Urobilin gefunden wurde, war die Gallenblase. In der Galle ist Urobilin regelmäßig vorhanden. Mit der Galle verläßt das Urobilin die Leber. Die Tatsachen der Klinik: das häufige Auftreten des Urobilins im Harn gerade in Verbindung mit Krankheiten, bei denen die Leber geschädigt ist oder bei denen gar eine Störung der Gallensekretion durch das Auftreten des Ikterus offensichtlich wird, mußten die Vermutung, daß Leberschädigung, Ikterus und das Auftreten von Urobilin im Harn im allerengsten Zusammenhang stehen, ganz besonders nahe legen. So erscheint dem unbefangen an das Problem herantretenden Beobachter die hepatogene Theorie zunächst als weitaus rationellste, und man darf sich nicht wundern, wenn sie auch noch heute eine große Schar entschiedener Anhänger besitzt. Im Gegenteil, die hepatogene Theorie beiseite zu schieben und sie durch eine andere zu ersetzen, konnte nur geschehen, nachdem sich ihr Tatsachen entgegengestellt hatten, die schlechterdings unvereinbar mit ihr blieben.

Für die Bildung des Urobilins in der Leber ist, im Gegensatz zu den deutschen Autoren, ganz besonders die französische Medizin eingetreten. Vor allem waren es Hayem und sein Schüler Tissier, die sie ausbauten. Ihre Anschauungen waren stark beeinflußt durch die Lehre vom Hämaphëin und hämaphëischen Ikterus.

Der Ausdruck Hämaphëin stammt ursprünglich von Franz Simon, der unter diesem Namen in den dreißiger Jahren des vorigen Jahrhunderts ein Pigment beschrieb, das im Blutserum normalerweise sich finden sollte, also einen Stoff, der dem heutigen Hämochrom entsprechen würde. 1857 publizierte Gübler einen Fall von schwerem Ikterus bei Bleivergiftung mit stark gefärbtem Urin, der aber keine Gallenfarbstoffreaktion ergab. Er glaubte, diesen Ikterus der Anhäufung des normalen Serumfarbstoffs, d. h. dem Hämaphëin, zuschreiben zu können, und nannte ihn, ohne auf experimentellen Untersuchungen zu fußen, den hämaphëischen Ikterus.

Sein Schüler Dreyfuß-Brissac hat die Lehre noch weiter ausgebaut; aber auch er äußert sich durchaus unbestimmt und widersprechend über das Hämaphëin, wenn auch einige der von ihm an-

geführten Eigenschaften auf das Urobilin passen. Auf die deutsche Literatur und die inzwischen erfolgte Entdeckung des Urobilins nahmen damals französische Publikationen grundsätzlich keine Rücksicht, da man unter dem Vorwand, daß Frankreich sich selbst genügen müsse, systematisch alle deutschen Publikationen unterschlug und alles, was von jenseits des Rheins herüberkam, nach 1870 — wie ein französischer Autor sich ausdrückt — dem Ostrazismus verfiel.

In Deutschland kam Gerhardt zu ähnlichen Anschauungen. Gerhardt verstand unter seinem „Urobilinikterus" jene Fälle von Gelbsucht, bei der der Harn nicht die gewöhnliche Gallenfarbstoffreaktion gibt, sondern bei Unterschichtung mit Salpetersäure nur einen braunen Ring erkennen läßt, bei der also sich statt des Bilirubins das Urobilin im Urin vorfindet. Der Urobilinikterus sollte bei manchen Leberkrankheiten, z. B. der alkoholischen Cirrhose, aber auch bei Herzfehlern, bei Infektionen und gewissen Vergiftungen vorkommen. Man nahm an, daß bei diesen Krankheiten das Urobilin die schmutziggelbliche Hautfärbung veranlaßte. Gerhardt stellte sich vor, daß dieses Urobilin direkt aus der Umwandlung extravasierten Blutfarbstoffs im Gewebe sich bilde; trotzdem ist seine Lehre diejenige, die am meisten dazu beigetragen hat, die Lehre von der hepatogenen Entstehung des Urobilins in Fluß zu bringen. Kunkel hat sie zuerst klar ausgesprochen, indem er angibt, daß für das Zustandekommen mancher pathologischen Zustände die Hypothese offenstehe, daß in der Leber Urobilin statt Bilirubin gebildet werde, und er setzt den Urobilinikterus in Parallele mit dem Bilirubinikterus und sagt, daß der Unterschied zwischen beiden durch eine andere Art von Leberstoffwechsel bedingt sei.

Kunkel hat die Frage auch gleich experimentell angegangen. Er unterband bei Tieren den Ductus choledochus und die Arteria hepatica, und er stellte sich vor, daß durch diese Maßnahmen bei dem relativen Sauerstoffmangel der Leber durch Reduktion Urobilin statt Bilirubin entstehen müsse. Es trat aber in seinen Versuchen immer nur Gallenfarbstoffausscheidung im Harn ein.

Quincke hat dem Urobilinikterus eine prinzipielle Stütze dadurch entzogen, daß es ihm nicht gelang, in der Haut solcher Kranker Urobilin nachzuweisen. Er betont auch die färberischen Unterschiede, die zwischen der eines Urobilinikterischen und der Farbe bestehe, die eine Urobilinlösung irgendeinem weißen Gegenstand erteilt. Endlich gelang es ihm, darzutun, daß beim Urobilinikterus im Blut Bilirubin sich nachweisen lasse, daß es sich um einen geringeren Grad von Bilirubinikterus handle. Wo das im Harn erscheinende Urobilin entsteht, darüber äußert Quincke sich nicht bestimmt, wenn er auch im wesentlichen der histiogenen Theorie (siehe unten) zuneigt.

Die Fälle von sog. Urobilinikterus sind auch der Ausgangspunkt für Hayem gewesen. Er sagt: „Nichts ist häufiger in der Klinik als reine Urobilinurie ohne eine Spur von Ikterus; bei manchen Fällen wird dieser Zustand, nachdem er erst passager gewesen war, permanent. Die Urobilinmenge im Harn kann wechseln, sie wird aber

niemals Null. Sterben solche Kranke, so findet man bei der Sektion ausgesprochene Veränderungen der Leber und eine veränderte Galle, die eine beträchtliche Menge Urobilin enthält," und er zieht aus diesen beiden Tatsachen ohne weiteres den Schluß, daß das Urobilin von der Leber selbst gebildet wird. Ein vermehrter Blutzerfall ist nicht die Ursache der Urobilinurie. Er würde auch eine ganz andere Beschaffenheit der Galle bedingen. Wo bei Kranken mit Urobilinurie Kachexie eintrete, hindere sie vielmehr die Regeneration des Blutes und führe so zur Anämie. Die Annahme von Kiener und Engel, die davon ausgehen, daß zusammen mit der Urobilinurie immer ein gewisses Maß von Gallenstauung einhergehe, wies Hayem zurück. Er stützte sich auf Versuche von Winter, die dartun sollten, daß aus dem Blutfarbstoff eine Bildung von Urobilin viel leichter als von Bilirubin erfolge. Der starke Gehalt der Galle an Urobilin in pathologischen Fällen und die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Leber beweisen eine Verminderung der Funktionstüchtigkeit der Leberzellen, und er faßt das Urobilin als das Pigment einer kranken Leber auf. Die große Diffusionsfähigkeit des Urobilins bewirke außerdem, daß es zu einer Zeit in den Harn übergehe, wo das Bilirubin noch nicht erscheine, womit er auch erklären kann, warum nur Urobilin im Harn auftritt, wo doch beide Substanzen sich in der Galle finden.

Aus Experimenten, die er an Hunden (intravenöse Einspritzungen von destilliertem Wasser) vorgenommen hat, ging außerdem hervor, daß es leichter gelingt, auf diese Weise beim Versuchstier Urobilinurie zu erzeugen, wenn das Tier krank ist, als wenn es eine gesunde Leber besitzt.

Hayem gibt allerdings zu, daß unter bestimmten Verhältnissen, nämlich wenn ihr große Mengen von Hämoglobin zugeführt werden, auch die gesunde Leber imstande sei, Urobilin zu bilden, er betont aber, daß diese Urobilinurie niemals die Intensität erreiche wie bei Leberdegeneration. Die Fälle von Urobilinurie bei Infektionskrankheiten sind ebenfalls ein Beweis für seine Theorie, da sie mit Leberschädigungen einhergehen. Das gleiche gilt von der Urobilinurie bei Herzkrankheiten. Im Grunde genommen sind beide Zustände ein Beweis für eine mangelhafte Leberfunktion.

Die Lehre vom Urobilin als dem pathologischen Sekret der Leber wurde noch spezialisiert von Hayems Schüler Tissier, der im übrigen durchaus auf gleichem Boden wie Hayem steht. Das Neue, was er bringt, ist eine Spezifizierung der verschiedenen pathologischen Leberpigmente, deren jedes einem bestimmten Schädigungsgrad der Leber entsprechen soll. Die abnormen Modifikationen, die so entstehen, sind der Reihe nach mit fortschreitender Intensität der Leberschädigung: 1. sog. modifizierte Pigmente, die chemisch nicht genau definiert sind und die in ihrer Gesamtheit als Hämaphëin bezeichnet werden; 2. das Bilirubidin und endlich 3. das Hydrobilirubin bzw. das Urobilin. Alle drei Körper zeichnen sich gegenüber dem Bilirubin durch größere Diffusionsfähigkeit aus und treten deshalb leicht ins Plasma und in den

Urin über; dementsprechend glaubt Tissier auch, daß es einen Hämaphëinikterus, einen Bilirubidinikterus und einen Hydrobilirubinikterus gebe. Er behauptete sogar, daß die Leber, wenn ihre Schädigung einen gewissen Grad erreicht habe, endlich nur imstande sei, Urobilin zu produzieren.

Clarens macht gegenüber dieser Theorie zunächst prinzipiell geltend, daß es auffallend sei, daß die kranke Leber mehr leiste als die gesunde, indem sie den Prozeß des Blutabbaues über das Bilirubin hinaus bis zum Urobilin führe. Er vergißt dabei aber, daß Hayem von der Tatsache ausgeht, daß nach seinen Experimenten im Reagensglase die Bildung des Urobilins leichter als die Bildung des Bilirubins aus dem Hämoglobin sich vollziehe. Wichtiger ist, daß die verschiedeuen pathologischen Leberpigmente mit Ausnahme des Urobilins nicht viel mehr als bloße Worte bedeuten.

In den letzten Jahren hat Fischler die hepatogene Theorie der Urobilinentstehung neu durchgearbeitet, indem er sich die Frage vorlegte, ob es eine extraintestinale Entstehung des Urobilins gebe. Er mußte zu diesem Zwecke vor allem versuchen, den Darm urobilinfrei zu machen, und wandte als experimentelles Verfahren die Anlegung der kompletten Gallenfistel an. Doch gelang es ihm nicht, den Darm von Urobilinogen vollkommen frei zu machen, während die Galle nach wenigen Tagen vollkommen urobilinfrei wurde. Woher dieser Urobilinogengehalt des Darmes stammte, kann Fischler nicht erklären. Die Art der Nahrung war auf ihn jedenfalls ohne Einfluß, selbst Darreichung von Blut änderte daran nichts. Andererseits zeigte ein Fisteltier mit Ikterus (da sich die Fistel schloß) höhere Darmurobilinogenwerte und doch kein Urobilin in der Galle.

Einige Zeit nach der Operation stellte sich bei allen Tieren eine geringe Menge Urobilin in der Galle ein. Als Fischler aber die Tiere mit Amylalkohol und Äthylalkohol, Phosphor und Toluylendiamin vergiftete, traten große Urobilinmengen in der Galle auf. Der Vergleich der Urobilinwerte in Galle und Darm zeigte, daß der Gehalt der Galle ganz bedeutend den Gehalt im Darm übertraf. Fischler meint nun, daß zu solchen Mengen Darmurobilinogen nicht zur Verfügung war, weil die Urobilinogenwerte des Kots gering blieben. Fischler zieht deshalb den Schluß, daß die Bildung des Urobilins nur in der Leber erfolgt sein konnte und glaubt sogar, daß die Vermehrung des Darmurobilingehalts unter dem Einfluß der Vergiftung durch Farbstoff bedingt sei, der aus dem Blute sekundär in den Darm gelangte. Es bildet also nach Fischler die Leber unter gewissen pathologischen Bedingungen statt Bilirubin Urobilin. Aber Fischler hat nicht in allen Fällen das gleiche Resultat erhalten, vielmehr blieb in einigen Fällen nach Vergiftung mit Äthylalkohol und Phosphor sowohl eine Vermehrung des Darmurobilins aus, als auch konnten in der Galle nur Spuren von Urobilin nachgewiesen werden. Zudem war ein Teil seiner Tiere ikterisch.

Fischler hat weiterhin die Leber seiner Versuchshunde genauer studiert und die Veränderungen, die sich in ihnen fanden, ausführlich be-

schrieben. Es zeigte sich, daß bei den am stärksten veränderten cirrhotische Prozesse vorlagen, wie sie in ganz ähnlicher Weise bei der Lebercirrhose des Menschen sich finden, und sieht diesen Befund als weitere Stütze für seine Anschauung an.

Fischler hatte endlich die Erfahrung gemacht, daß es sich in seinen Experimenten außerordentlich schwer vermeiden ließ, die Tiere davon abzuhalten, die aus der Fistel fließende Galle aufzulecken, und er hatte eine große Versuchsreihe deshalb als nicht beweiskräftig zur Seite setzen müssen, da er erkannte, daß die Tiere gegen seinen Willen Galle in den Darm bekamen. Er machte dabei die Beobachtung, daß Tiere, die vollkommen gallenfrei gehalten wurden, wenn sie Gelegenheit fanden, Galle aufzulecken, mit schwerer Gastroenteritis reagierten und in manchen Fällen sogar eine hämorrhagische Nephritis zeigten. Er glaubte nun, daß unter solchen Umständen auch die Leber geschädigt würde und daß derartige Autointoxikationseinflüsse die Leber zur Urobilinbildung anregten, daß es also nicht einfach das im Darm entstandene Urobilinogen sei, das resorbiert und mit der Galle wieder ausgeschieden werde. Dafür spreche auch, daß bei vollkommenem Choledochusverschluß nach Galledarreichung (Friedr. Müller) längere Zeit vergehe, ehe Urobilin im Urin komme. Auch nach chirurgischen Operationen, die den Abfluß der Galle in den Darm ermöglichen, komme ebenfalls das Urobilin in Urin und Galle nicht sofort wieder zum Vorschein, sondern erst in den nächsten Tagen. Dagegen trat die Urobilinausscheidung in der Galle und im Urin nach den Amylalkoholvergiftungen, wenn überhaupt, sofort ein und erreichte hohe Werte.

Fischler nimmt auf Grund seiner Experimente an, daß durch sie zum ersten Male prinzipiell festgestellt worden sei, daß Leberschädigungen aus sich heraus der Anlaß einer vermehrten Urobilin- und Urobilinogenproduktion werden könne. Fischler glaubt und befindet sich damit vollkommen in Übereinstimmung mit Hayem und Tissier, daß die starke Urobilin- und Urobilinogenbildung der Galle die Urobilinurie bedinge, daß auch bei vollkommenem Abschluß der Galle vom Darm das Leberurobilin Quelle des Harnurobilins sei. Die geringe Menge des Harnurobilins schiebt er auf seine Versuchsanordnung. Bei intakten Gallenwegen würde die Urobilinurie ganz wesentlich größer ausgefallen sein, da der Gesamtgehalt des Darms an Urobilin hoch ansteigen würde, wenn gleichzeitig auch noch aus der Leber dem Darm Urobilin zugeführt werde. Bei den Gallenfisteltieren, wo keine Galle in den Darm ergossen wird, in ihm auch nur eine geringe Menge Urobilin sich findet, wird fast kein Urobilin resorbiert und die Überlastung der Leber, die sonst durch Resorption des Urobilin eintreten müßte, bleibt aus.

Als einzige Bildungsstätte des Urobilins sieht Fischler die Leber allerdings nicht an. Das mit der Galle in den Darm ergossene Bilirubin wird durch bakterielle Tätigkeit in Urobilin umgewandelt, mit dem Pfortaderstrom zum Teil der Leber zugeführt und in der Galle wieder ausgeschieden. Für diesen Anteil des gebildeten Urobilins ist die Leber nicht Bildungsort, sondern nur Regulationsorgan. Fischler nimmt also

die hepatogene Entstehung des Urobilins nur für seltene Fälle von Leberdegeneration an, die Hauptquelle des Urobilins liegt im Darm. Er umgeht damit die Hauptklippe der hepatogenen Theorie.

Die Verhältnisse bei totalem Gallengangsverschluß hat Fischler nicht näher studiert, da ihm ein klinischer Fall dieser Art nicht zu Gebote stand. Friedr. Müllers Versuch, der später näher gewürdigt werden muß, stellt er den von Gerhardt publizierten Fall gegenüber, wo bei völligem Gallengangsverschluß und ganz minimalem Gehalt des Darms an Urobilin doch geringe Urobilinurie bestand. Der Kranke litt an Gallenblasencarcinom, der Ascites war hämorrhagisch, Urobilin ließ sich in ihm nachweisen. Gerhardt nimmt für diesen Fall an, daß eine Urobilinbildung aus Blutfarbstoff direkt stattgefunden habe. Von einer Bildung in der Leber, für die Fischler den Fall als Beweis anführt, tritt Gerhardt nirgends ein.

Interessant ist aber, daß Fischlers Kronzeuge Gerhardt wenige Zeilen nach dem Bericht über diesen Fall schreibt: „Offenbar wird mit dem Darmsaft Gallenfarbstoff in nicht unbeträchtlicher Menge ausgeschieden; dies konnte ich auch experimentell verfolgen; bei Hunden mit unterbundenem Gallengang fand ich ziemlich reichlich Bilirubin im Darminhalt; bei einem Tier, dem ich vorher eine Darmschlinge reseziert, reingespült und an beiden Enden verschlossen hatte, war der Inhalt dieser Schlinge deutlich gelblich verfärbt.“

Hier liegt der Schlüssel zu Fischlers positiven Versuchsresultaten. Es ist bekannt, wie leicht gerade bei Hunden Ikterus auftritt.

Man kann alle Resultate, die Fischler erhalten hat, leicht vom Standpunkte der enterogenen Theorie erklären, wenn man nur annimmt, daß seine Hunde Bilirubin im Darm hatten, Urobilinogen also bilden konnten, und das dürfte wohl bestimmt der Fall gewesen sein. Die extraintestinale Urobilinbildung, die Fischler beweisen wollte, war eine intestinale gewesen!

Zugunsten der hepatogenen Theorie wurde auch eine Reihe von Experimenten ins Feld geführt, wo irgendwelche Eingriffe bei lebergeschädigtem Organismus leichter als bei lebergesundem zu Urobilinurie führte. Die Beobachtung, an sich richtig, läßt aber den Schluß nicht ohne weiteres auf eine Bildung des Urobilins in der Leber zu (vgl. unten).

Auf experimentellem Wege ist eine Bildung von Urobilin in der Leber nie erwiesen. Aber die hepatogene Theorie versagt auch, und vollständig klinischen Tatsachen gegenüber.

Nehmen wir einmal an, es werde nur in der Leber Urobilin gebildet, das für gewöhnlich mit der Galle ausgeschieden wird. Was wird aus ihm werden? Es wird unter normalen Verhältnissen in den Darm gelangen, im Kot erscheinen, schließlich auch resorbiert, durch die Pfortader wieder zu seinem Ursprungsort zurückkehren können, es wird hier entweder seinen Kreislauf neu antreten müssen oder zerstört werden.

Die geringen Mengen von Urobilinogen, die normalerweise im Urin erscheinen, können, wie wir dies auch für die enterogene Theorie an-

nehmen, durch die Venae haemorrhoidales inferiores in die allgemeine Blutbahn gelangt sein und werden aus ihr durch die Niere ausgeschieden.

In pathologischen Fällen kann ganz ähnlich wie für das Bilirubin, so auch das Urobilin ungezwungen angenommen werden, daß statt nach der Seite der Gallenwege das Urobilinogen nach der Seite des Blutes secerniert wird und schon deshalb im Harn in reichlicher Menge erscheinen muß. Es wird noch gehäufter dort nachgewiesen werden können, wenn nach weiterer Annahme die Leber unter pathologischen Verhältnissen größere Mengen von Urobilin als in normalem Zustande secerniert. Wir müßten dann aber, wenn bei einem solchen Falle aus irgendeinem Grunde Choledochusverschluß einträte, nach Vornahme der Choledochusdrainage trotz Abschluß der Galle vom Darm reichlich Urobilinogen antreffen können. Das Gegenteil ist der Fall.

Es ist zu oft beobachtet, daß bei vollkommenem Choledochusverschluß die Galle urobilinfrei wird, als daß man daran zweifeln könnte, und ebenso verschwindet, was auch Fischler in späteren Arbeiten zugibt, das Urobilin gänzlich aus dem Harn.

Man findet keinen Weg, der aus diesem Dilemma mit Hilfe der hepatogenen Theorie herausführte. Vorher war starke Urobilinurie vorhanden, nun fehlt sie, aber in der Galle ist kein Urobilinogen! Man sollte doch gerade erwarten, daß die hepatogene Theorie solche Beziehungen am leichtesten deuten könnte, aber gerade an dieser Stelle versagt sie.

Auch die eigentümlichen Verhältnisse, die zwischen Urobilinurie und Ikterus bestehen, die Tatsache, daß jene diesem oft lange vorausgeht und ihn weiterhin überdauert, der Übergang von Urobilinurie mit Ikterus und Bilirubinurie in reine Bilirubinurie mit Ikterus bei manchen Fällen von Icterus catarrhalis lassen sich auf Grund der hepatogenen Theorie nur gekünstelt erklären. Diese Tatsachen und insbesondere die Verhältnisse bei totalem Choledochusverschluß werden von den französischen Anhängern der Theorie entweder ignoriert oder einfach dadurch aus der Welt geschafft, daß angenommen wird, der Leber gehe unter solchen Bedingungen die Fähigkeit der Urobilinbildung einfach verloren.

Aber auch so retten die hepatogene Theorie keine Hilfshypothesen, und es bleibt nur übrig, auf andere Bildungsstätten, andere Ausscheidungswege des Urobilins sich zu einigen, d. h. die Theorie durch eine andere, besser taugliche zu ersetzen.

3. Die histiogene Theorie.

Der erste, der sich mit dem Auftreten von Bilirubin, oder besser gesagt, von gallenfarbstoffähnlichen Pigmenten außerhalb der Leber eingehender beschäftgt hat, ist Virchow, der in alten Blutergüssen verschiedenster Herkunft Krystalle beschrieb, die in ihren Reaktionen denen des Bilirubins sehr ähnlich waren, wenn auch diese Pigmente nicht als durchaus identisch mit dem Bilirubin an-

gesehen werden dürfen. Langhans hat die Frage näher studiert und hat gefunden, daß besonders die Taube sich zu Experimenten nach dieser Richtung hin gut eignet. Schon 2 bis 3 Tage nach der Subcutaneinspritzung nimmt der injizierte Blutkuchen eine grüne Farbe an, besonders an seiner Oberfläche, und es gelingt durch die bekannte Reaktion mit Salpetersäure, die etwas salpetrige Säure enthält, die Gallenfarbstoffreaktion hervorzurufen. Fast gleichzeitig mit dem grünen Farbstoff treten auch die sog. Hämatoidinkrystalle auf. Diese liegen von der Oberfläche des Gerinnsels etwas weiter entfernt, ohne sie je zu erreichen. Die Hämatoidinkrystalle verschwinden später, offenbar durch Resorption. Schon Langhans fiel auf, daß die grüne Umwandlung des Blutfarbstoffs offenbar nicht durch Zerfallen des Blutfarbstoffs allein, sondern nur im Kontakt des Hämoglobins mit dem Gewebe auftritt, und er glaubt dieses aktiv bei dem ganzen Prozeß beteiligt.

Auf die Frage der Urobilinausscheidung nahm die Arbeit von Langhans keine Rücksicht. Dagegen hat Kunkel die Frage der Urobilinbildung im Gewebe in direktem Zusammenhang mit der oben schon erwähnten Theorie des Urobilinikterus gebracht und er stellte folgende These auf: „Wenn Blut- und Gallenfarbstoff irgend in die Gewebe ausgetreten und abgelagert sind (meistens sind es Bindegewebe), so erfahren dieselben solche Veränderungen, daß sie nach Reabsorption ins Blut als Urobilin im Harn zur Ausscheidung kommen (Urobilinurie).“ Er vertritt also die gleiche Ansicht, wie der schon oben erwähnte C. Gerhardt für das Zustandekommen des Urobilinikterus.

Daß Blutextravasation und Urobilinurie zusammenhängen, war schon damals außer Zweifel nach der Regelmäßigkeit, mit der eine Erscheinung der anderen folgte; auch fiel bald die große Menge des im Harn auftretenden Urobilins auf. Den Zusammenhang beider hatte nach der Entdeckung des Urobilins Poncet postuliert. In zwei Experimenten am Hunde fand er nach intravenöser Bluteinspritzung Urobilin im Harn, das er auf die Injektion bezog. Seine Experimente sind aber insofern zweideutig, als die Tiere nach diesen rapid zugrunde gingen, weil zur Injektion artfremdes Blut genommen wurde. Kunkel selbst rief durch Gefäßdurchschneidung subcutane Blutungen am Tier hervor und konstatierte, daß zunächst keine Urobilinurie eintrat, daß diese aber nach etwa einer Woche einsetzte und dann einige Zeit andauerte. Er meint, daß diese Pause zwischen Verletzung und Eintritt der Urobilinurie sich dadurch erkläre, daß zu dem Übergang des Hämoglobins in Urobilin längere Zeit nötig sei. Er hat aber ebenso wie schon früher Tarchanoff auch gesehen, daß Einspritzung von Bilirubin (subcutan) weder Bilirubin- noch Urobilin-Ausscheidung im Harn hervorruft. Er begründet trotz dieser experimentellen Mißerfolge seine Behauptung des direkten Übergangs von Hämoglobin in Bilirubin und Urobilin mit der klinischen Erfahrung, daß beim Rückgange eines Ikterus mit Vorliebe Urobilin im Harn erscheint.

Das während des Heilungsvorganges des gewöhnlichen Ikterus ausgeschiedene Urobilin ist nach dieser Auffassung Kunkels, aus dem

überall im Körper deponierten Bilirubin entstanden, das bei seiner Resorption und Ausscheidung die Umsetzung in Urobilin erleidet. Eigentümlich ist nur, daß nach Kunkel bei Choledochusverschluß erst dann Urobilin sich bilden kann, wenn der Gallengang nach einiger Zeit wieder wegsam wird. Eine nähere Erklärung für dieses Verhalten bleibt er schuldig.

Auch Quinckes Anschauungen nehmen ihren Ausgangspunkt vom Experiment. Auch er betont die Regelmäßigkeit, mit der sich (beim Hunde) Gallenfarbstoff in Blutextravasaten bildet. Die mit Bilirubin gefärbten Stellen sind am reichlichsten in der 4. Woche, nach der Injektion, sie betreffen die Bindegewebselemente, vor allem die elastischen Fasern. Die mikroskopisch mit den verdächtigen Stellen angestellte Gmelinsche Reaktion war in allen Fällen positiv. Das Bindegewebe ist aktiv an der Umwandlung in Gallenfarbstoff beteiligt. Dagegen konnte Quincke niemals, weder in der die Blutergüsse bedeckenden Haut noch im Bindegewebe, spektroskopisch Urobilin nachweisen. Er betont, daß im strömenden Blut selbst niemals Gallenfarbstoffe entständen, immer nur außerhalb der Blutbahn.

Daß Quincke durch seine Untersuchungen der Haut auf Urobilin bei bilirubinurischen Ikterusfällen die Lehre vom Urobilinikterus zu Fall gebracht hat, ist schon besprochen. Trotz dieser Ablehnung hält er es für möglich, daß, wie die Gewebe imstande sind, aus Hämoglobin Bilirubin zu machen, sie es auch vermöchten, Bilirubin in Urobilin umzuwandeln. Diese Ansicht hat späterhin auch D. Gerhardt wieder vertreten. Quincke ist also nicht abgeneigt, der Anschauung Kunkels beizupflichten. Der negative Befund bei Prüfung der Haut- und Blutextravasate auf Urobilin nötigte ihn aber, anzunehmen, daß irgend merkliche Ansammlungen dieses Stoffes weder im Gewebe noch im Blutserum stattfinde. Das Urobilin wird im Gegensatz zum Bilirubin, das eine ziemlich hohe Konzentration in den Geweben aufweist, ehe es im Harn erscheinen kann, rasch mit dem Harn ausgeschieden.

Das Verschwinden des Urobilins aus dem Harn, wenn die Gallenstauung zunimmt oder vollständig wird, erklärte Quincke so, daß ein gewisser Grad der Anhäufung von Gallenbestandteilen in den Geweben hemmend auf ihre Umsetzung zu Urobilin wirke.

Friedr. Müller macht aber dagegen geltend, daß das Auftreten und Verschwinden des Urobilins im Harn nicht abhängig ist von dem geringeren oder größeren Grade des Ikterus, daß ferner unmittelbar nach Wiederdurchgängigwerden eines vorher verschlossenen Gallengangs sofort starke Urobilinurie auftritt, obwohl die Gewebe noch mehrere Tage ganz mit Gallenbestandteilen durchtränkt sind.

Einen ähnlichen Standpunkt wie Quincke nehmen Clarens, Kiener und Engel ein. Sie helfen sich über die von Quincke betonte Schwierigkeit mit der Hilfshypothese, daß erst, nachdem die Gewebe schon einige Zeit mit Gallenfarbstoff getränkt seien, sie die Fähigkeit erlangen, Bilirubin in Urobilin überzuführen. Die direkte Untersuchung der Haut und der Gewebe auf Urobilin hat Winter wiederholt; auch er mit

negativem Erfolg. Es gelang ihm auch nicht, in sauren Alkoholextrakten von Organen eines Kranken mit „Urobilinikterus" spektroskopisch Urobilin nachzuweisen.

Während die genannten Autoren die Entstehung des Urobilins im wesentlichen in die Gewebe verlegen, fordert eine andere Gruppe die Umwandlung des Blutfarbstoffs schon in der Blutbahn. Diese Deutung wird vor allem für diejenigen Fälle in Anspruch genommen, wo, sei es nun unter dem Einfluß von Infektionskrankheiten, wie z. B. bei der Malaria, unter dem Einfluß von Vergiftungen, wie z. B. von Toluylendiamin, unter dem Einfluß von anderen Zuständen, wie z. B. bei der paroxysmalen Hämoglobinurie, nach Blntzerfall Urobilin im Harn auftritt. Experimente, die das ebenfalls beweisen sollen, wurden ausgeführt. So hat Pellacani durch intravenöse Einspritzungen Urobilinurie erzeugt. Lesnel und Raveaut haben mit Giften, destilliertem Wasser, mit hämolytischem Serum in dieser Richtung gearbeitet. Kurz, es werden so alle diejenigen Zustände als Beweismittel herangezogen, die auch als Stütze für den sog. hämatogenen Ikterus beigebracht worden sind.

Im Sinne einer direkten Umbildung zerfallenden Hämoglobins in Urobilin in der Blutbahn glaubt auch Olav Hanßen 2 Fälle von perniziöser Anämie deuten zu sollen, wo nach Transfusion defibrinierten Menschenbluts eine starke Urobilinurie auftrat. In dem 1. Fall schon nach 3 Stunden. In dem 2. Fall folgte sie erst einer Hämoglobinurie. Die Beobachtung kann ich aus eigener Erfahrung bestätigen, die Erklärung ist aber auch hier in einer plötzlichen Überschwemmung der Leber mit Blutfarbstoff zu suchen, nicht in einer Bildung von Urobilin in der Blutbahn (s. unten).

An der Richtigkeit der Tatsachen, die zur Aufstellung der histiogenen Theorie der Urobilinbildung geführt haben, kann nicht gezweifelt werden. Was zunächst die Möglichkeit der Bildung von gallenfarbstoffähnlichen Produkten in Blutextravasaten anbelangt, so ist diese wohl sicher, wenn sie auch keineswegs eintreten muß (großes Hämatom der Bauchdecken bei totalem Ikterus, kein Urobilin in Harn und Kot; Hildebrandt, eigne Beobachtung). Immerhin darf nicht vergessen werden, daß der chemische Beweis, daß bei dieser Umwandlung Bilirubin usw. entsteht, obwohl gerade die älteren Autoren sich auf dahin zielende chemische Untersuchungen von Hoppe-Seyler, Winter u. a. stützten, einwandfrei nie erbracht ist. Es muß in diesem Zusammenhang von neueren Arbeiten an die Veröffentlichung von Nencki und Zaleski erinnert werden, der auch der Meinung ist, daß der Ursprung des Urobilins nach Blutergüssen der direkten Zersetzung des Blutfarbstoffs entstammt. Die roten, später blauen und grünen Flecke — sagt er —, die nach kleinen, oberflächlichen Blutextravasaten auf der Haut jedermann bekannt sind, zeigen die einzelnen Phasen der allmählichen Zersetzung des Blutfarbstoffs an, die wir jetzt alle, auch außerhalb des Organismus, durch abwechselnde Oxydation und Reduktion hervorrufen können. Nencki nahm ja an, daß das Hämopyrrol die Muttersubstanz

des Urobilins sei. Er folgerte deshalb, daß die Reduktion des Blutfarbstoffs im Organismus wahrscheinlich bis zum Hämopyrrol gehe.

Endlich muß hier Fischler erwähnt werden, dem ganz besonders die von Langstein näher beschriebenen Fälle von paroxysmaler Hämoglobinurie durchaus im Sinn einer Entstehung von Urobilin aus Hämoglobin verwertbar erscheinen und der deshalb die hämatogene Theorie der Urobilinbildung im Fundament ebenfalls für gesichert hält.

Wenn es auch nicht gelang, Urobilin in der Haut oder in den Geweben bis jetzt nachzuweisen, so ist es natürlich damit noch nicht ausgeschlossen, daß Urobilinogen beim Abbau des Blutfarbstoffs in den Geweben sich findet. Nachdem doch Urobilinogen im Blut und in den verschiedensten Exsudaten, sogar im Lumbalpunktat, nachgewiesen worden ist, würde an sich sein Nachweis in den Geweben nicht wunderbar sein. Doch wird dafür wohl eine andere Erklärung als die, daß es direkt einer Blutzersetzung entstammt, mehr Wahrscheinlichkeit für sich haben.

Die aktive Rolle, die das Gewebe bei dem Umsatz des Blutfarbstoffs zu Gallenfarbstoff bzw. Urobilin spielt, wird von allen Autoren betont. Nach Quincke ist besonders das Bindegewebe (inogene Theorie) dazu befähigt. Es handelt sich hierbei um nichts weiter, als um einen Fall von Heterolyse, d. h. von einer Auflösung des fremdgewordenen Blutkoagulums durch ihm wohl nicht zugehörige, sondern ihm von außen zugeführte Enzyme. Dieser Vorgang wird in allen Fällen, wo bei natürlichem Geschehen Blutergüsse lange liegen bleiben und umgewandelt werden, dadurch begünstigt, daß sie von der Zirkulation mehr oder weniger ausgeschaltet sind und daß die Gewebszertrümmerungen, die gleichzeitig mit ihnen gesetzt wurden, autolytische bzw. heterolytische Prozesse begünstigen.

Das Auftreten von Urobilin bei der Leberautolyse ist nach Magnus-Levy ebenfalls eine Stütze für die Annahme einer histiogenen Urobilinentstehung.

Die Wichtigkeit dieser Zertrümmerung kann ich insofern aus eigenen Versuchen belegen, als ohne sie im Versuch Urobilinurie, selbst beim Menschen, nicht erzielt werden kann oder jedenfalls nur schwierig eintritt. Subcutane und intramuskuläre Blutinjektionen können, wie die späteren Sektionen bewiesen, restlos resorbiert werden, ohne daß Urobilinurie eintrat.

Wenn man aber sieht, wie rasch nach dem unter Gewebsschädigung gesetzten Blutextravasat die Urobilinurie einsetzt, so kann man sich wohl kaum vorstellen, daß es sich um Ausscheidung von Urobilinogen handelt, das in der kurzen Zeit im Blutextravasat sich gebildet haben soll.

Daß Blutergüsse oder hämorrhagische Ergüsse in der Pleura-, in der Peritonealhöhle, daß das Spinalpunktat Urobilin enthalten, wurde ebenfalls in dem Sinn der histiogenen Theorie gedeutet, ebenso die Blutergüsse, die im Gefolge von Hämorrhagien in die Lunge, von Lungeninfarkten, von Haematocele retrouterina sich einstellen. Milian will eine solche Umwandlung im Cerebrospinalkanal sogar von Tag zu Tag verfolgt haben. Er diskreditiert die Mitteilung aber dadurch, daß

er angibt, schon am 3. Tage das Spektrum des Gallenfarbstoffs erhalten zu haben.

Daß alle diejenigen Autoren, die chemisch den Übergang von Hämatin in Urobilin bewiesen zu haben glaubten, für eine direkte Entstehung des Urobilins in der Blutbahn eintraten, ist verständlich. Ihren Beweisen ist durch die neueren chemischen Untersuchungen der Boden entzogen.

Bezüglich der Mengenverhältnisse des Urobilinogens, die gelegentlich aus Blutextravasaten einmal resorbiert werden könnten, fehlen uns noch greifbare Unterlagen. Die außerordentliche Färbekraft der Urobilinogen-p-Dimethylamidobenzaldehydverbindung würde die Reaktion, auch wenn nur kleine Mengen ausgeschieden würden, im Harn an sich vielleicht schon zulassen. Doch darf nicht vergessen werden, daß ein sehr großer Teil des gebildeten Farbstoffs die Leber passieren müßte und dort unter sonst normalen Verhältnissen zurückgehalten werden würde.

Damit erscheint es doch recht fraglich, ob überhaupt histiogen entstandenes Urobilin, wenn man die Möglichkeit seiner Bildung auf diese Weise überhaupt in seltenen Fällen zugibt, in wesentlichen Mengen im Harn erscheinen kann. Für das Auftreten der Urobilinurie nach Blutergüssen wird vielmehr die Überladung der Leber mit Blutbestandteilen verantwortlich zu machen sein. Der histiogenen Bildung als allgemeine Theorie der Urobilinentstehung fehlt jede Grundlage.

Ein Spezialfall der histiogenen Theorie ist die sogenannte nephrogene. Bei ihr sind nicht alle Gewebe oder eine bestimmte Gewebsart, wie bei Quinckes inogener Theorie, befähigt, Urobilin zu bilden, sondern allein die Nieren. Die Theorie stammt von Leube (1888). Leube glaubte, als er in einem Falle, der zwar einen Ikterus, aber keine Bilirubinurie zeigte, im Schweiß Bilirubin, im Harn Urobilin nachgewiesen hatte, aus dieser Tatsache auf das Fehlen des Urobilins in den Körperflüssigkeiten überhaupt schließen zu müssen. Die mannigfachen Umsetzungen, die in den Nieren stattfinden, ließen ihn daran denken, daß die Nieren die Fähigkeit hätten, im Blut ankommendes Bilirubin in Urobilin zu verwandeln. Leubes Anschauungen haben Schule gemacht und werden auch heute noch, zu einer Zeit, wo Leube selbst seine Theorie in seiner bekannten „Diagnose der inneren Krankheiten“ auch nicht einmal mehr mit einem Wort erwähnt, von französischen und italienischen Autoren vertreten.

In Frankreich war vor 1901 von Leubes Theorie höchstens insofern die Rede, als sie gelegentlich in einem Handbuch Erwähnung findet. Tissier, der mehrfach Urobilin im Blut gefunden hat, hielt es nicht der Mühe wert, die Hypothese des Überganges der Gallenfarbstoffe in Urobilin in der Niere auch nur genau ins Auge zu fassen. Erst seitdem Gilbert und seine Schüler Herrscher und P. Lerreboullet in mehreren Publikationen sich bemüht haben, die

nephrogene Theorie der in Frankreich fast allein herrschenden hepatogenen Theorie gegenüberzustellen, findet sie Eingang. Gilbert wie Herrscher sind beide der Meinung, vollkommen originell zu sein und glauben, daß nur die renale Theorie imstande sei, die große Mehrzahl der Fälle von Urobilinurie zu erklären. Sie stützen sich dabei auf die Tatsache, daß Urobilinurie ohne Anwesenheit von Urobilin im Serum sich findet, während Bilirubin im Serum vorhanden ist, und sie meinen, daß daraus der Übergang von Bilirubin in Urobilin in der Niere geschlossen werden müsse. Der experimentelle Beweis blieb natürlich nicht aus, indem Gilbert, der Vater der Theorie, zeigte, daß, wenn man Nierengewebe auf Bilirubinlösung einwirken läßt, Urobilin entsteht. — Bei leichter Cholämie kann die Niere alles Bilirubin in Urobilin umwandeln. Ist der Urin dann reichlich, so liegt acholurischer Ikterus vor, ist er spärlich, hämapheischer. Bei stärkerer Cholämie wird nur noch ein Teil des Gallenfarbstoffs in Urobilin umgewandelt: bilipheischer Ikterus. In den Fällen von schwerem Ikterus, wo massenhaft Bilirubin im Harn erscheint, ohne daß daneben Urobilin sich findet, helfen sich Gilbert und Herrscher einfach mit der Erklärung, daß es in solchem Falle „erlaubt ist, anzunehmen, daß die Niere, die eine zu große Menge Gallenpigment ausscheiden soll, sozusagen erstaunt sei und ihre Reduktionskraft verliere“. Gilbert und Lereboullet wollen auch eine den Mengen des Gallenfarbstoffes im Blut entsprechende Ausscheidung von Urobilin im Harn bei der familiären Cholämie gefunden haben. Nehme man an, daß der in die Niere übergehende Gallenfarbstoff hier in Urobilin umgewandelt werde, so sei es klar, warum kein Bilirubin im Harn erscheine. Beim Ikterus der Neugeborenen, wo Urobilin im Harn fehlen kann, liegt eine Impermeabilität der Niere vor.

Bei vielen Autoren wird die nephrogene Theorie mit der Rolle, die die Niere für die Urobilinausscheidung hat, vermischt, obwohl diese beiden Dinge an sich gar nichts miteinander zu tun haben. Wie die Anhänger der nephrogenen Theorie sich mit der großen Menge von Urobilin, die im Kot sich findet, ins Reine setzen wollen, ist nirgends klar ausgedrückt, wahrscheinlich ist die Niere auch über ihre Menge „erstaunt“.

Die Theorie wird noch unhaltbarer, wenn Gilbert und Lereboullet selbst, die Anwesenheit von kleinen Quantitäten Urobilin im Blut zugeben müssen, abgesehen davon, daß Hayem, Tissier, Hanot und seine Schüler bei Leberleiden Urobilinämie häufig erwähnen. Patella und Accorimboni leugnen lieber folgerichtig, daß Urobilin im Blut und den Gewebsflüssigkeiten vorkommen könne.

Deshalb nehmen die Vertreter der histiogenen Theorie ja auch im allgemeinen nicht an, daß die Gewebe allein Urobilin bilden können, sie nehmen dies nur für bestimmte Fälle an und lassen die Entstehung im Darmkanal daneben unangetastet gelten. Als allgemeine Theorie kommt man mit ihr unter keinen Umständen durch.

In experimentellen Versuchen haben endlich Friedr. Müller und

Fischler die nephrogene Theorie zu widerlegen versucht. Friedr. Müller hat Nierendurchblutungen mit Bilirubin vorgenommen. Der secernierte Harn enthielt kein Urobilin, ebensowenig war Urobilin in dem zur Durchströmung benutzten Blut nachzuweisen.

Das gleiche Resultat erhielt auch Fischler, als er Kaninchennieren und eine Hundeniere mit Ringerlösung, in der reines Bilirubin gelöst war, durchströmte und am lebenden Kaninchen, nach Exstirpation der einen Niere, Bilirubinlösung in die Vena jugularis des Tieres injizierte und den Urin während 24 Stunden beobachtete. Er enthielt wohl Bilirubin, Urobilin ließ sich aber nicht nachweisen.

Nach Doyon und Gautier macht Chloroform beim Hund enorme Urobilinurie. Diese Überproduktion tritt aber auch ein, wenn die Nierengefäßnerven durchschnitten sind.

4. Die enterogene Theorie.

Nach der enterogenen Theorie entsteht das Urobilinogen nur im Darmkanal aus der dahin ergossenen Galle.

Der Nachweis des Urobilins in den Faeces durch Van Lair und Masius und die Entdeckung Malys, daß es möglich ist, nicht nur Bilirubin durch Reduktion in Hydrobilirubin zu verwandeln, sondern daß auch ähnliche Umsetzung unter dem Einfluß von Bakterien sich vollzieht, führten diesen Forscher zu der Annahme, daß der Darm die Hauptbildungsstätte des Urobilins sei. Maly sprach auch schon aus, daß Urobilinurie dadurch entstehe, daß Urobilin aus dem Darmkanal resorbiert werde und im Urin zur Ausscheidung gelange. Seitdem hat diese enterogene Theorie ihren Platz behauptet.

Auch Hoppe-Seyler nahm die Entstehung im Darmkanal an, nur dachte er nicht an eine Umsetzung des Bilirubins, sondern vielmehr an eine Umsetzung des Blutfarbstoffes im Darm, nachdem er den chemischen Übergang des Hämoglobins in Urobilin sichergestellt glaubte. Als Bildungsmaterial nahm er das Hämoglobin eingeführter Fleischnahrung an. Auch bewirkten nach Hoppe-Seyler nicht die Bakterien, sondern der Darmsaft die Umsetzung in Urobilin.

Für beide Annahmen, die Entstehung des Urobilins aus Blut sowohl wie unter der Einwirkung der Verdauungssekrete fehlen alle Unterlagen. Daß Bilirubin unter der Einwirkung der Verdauungsfermente in Urobilin übergehen könne, findet sich zwar hier und da bei älteren Autoren vermutungsweise erwähnt, ist aber nirgends experimentell belegt. Kurz gestreift mag werden, daß Meinel den Befund von Urobilin im Magensaft, der an sich natürlich weiter nicht verwunderlich ist, wenn man sich daran erinnert, daß Galle häufig in den Magen übertritt und Urobilin enthält, zu einer „stomachalen“ Theorie der Urobilinbildung verallgemeinert hat. Er blieb mit seiner Theorie ziemlich allein.

Wichtiger erscheint die Frage, ob es möglich ist, daß in den Darm gelangtes Blut oder Hämoglobin dort direkt in Urobilinogen umgewandelt werden kann. Die klinische Erfahrung spricht dagegen; Krankheiten, bei denen dauernd Blut in größerer oder geringerer Menge

(wie bei Geschwüren im Magen und Duodenum) ins Darmlumen gelangt, pflegen erst dann Urobilinurie zu zeigen, wenn Komplikationen (Durchbruch in die Leber z. B.) eingetreten sind.

Experimentell hat Giarré die Frage angegangen, indem er Hunden in eine Dünndarmschlinge verschiedene Blutsorten einbrachte. Er erhielt nur Urobilinurie, wenn die Operation unglücklich verlief.

Dagegen ist die Bildung von Urobilin aus Bilirubin oder Galle unter der Einwirkung von Bakterien späterhin noch verschiedentlich experimentell gezeigt worden. Friedr. Müller ließ Galle oder auch reines Bilirubin mit Peptonlösungen unter Wasserstoffatmosphäre faulen. Nach etwa 2 Tagen verschwand das Bilirubin allmählich, statt dessen trat eine große Menge von Urobilin auf. Beck vermischte sterile Galle verschiedener Tiere mit Peptonbouillon und impfte die Mischung mit Bakterienstämmen. Es wurden B. coli, Fäulnisbakterien, Bacterium typhi, Vibrio cholerae und Staphylokokken geprüft. Die gebildete Urobilinmenge wurde spektrophotometrisch bestimmt. Es ergab sich, daß alle Bakterien, insbesondere aber die Fäulnisbakterien, aus normalen Gallenfarbstoffen Urobilin zu bilden vermögen. Fischler erhielt in bilirubinhaltiger Bouillon auch bei Gegenwart von Luftsauerstoff durch Proteus und Koli Urobilin. Thomas impfte Galle, die weder Urobilin noch Urobilinogen enthielt, mit zwei Bakterienstämmen, die aus der Fistelgalle eines Kranken mit totalem Choledochusverschluß isoliert worden waren. Von diesen beiden Stämmen war nur der eine, ein koliähnliches Stäbchen, das aber Gelatine verflüssigte, imstande, innerhalb 48 Stunden das gesamte Bilirubin zu Urobilinogen zu reduzieren. Urobilin fand sich zunächst nicht, es trat erst auf, als die Flüssigkeit in offenen Schalen dem Licht und der Luft ausgesetzt worden war. Die weitere Bebrütung in Wasserstoffatmosphäre ließ hierauf das Urobilinogen wieder auftreten.

Im Gegensatz dazu konnte Steensma die Umwandlung des Bilirubins in Urobilin in faulender Galle nicht hervorrufen (auch nicht die in Urobilinogen?), ebensowenig trat diese Umwandlung ein, wenn sterile Galle mit Koli geimpft oder mit Spuren normaler Galle versetzt wurde.

Wie in dem eben zitierten Fall von Thomas wurde auch noch in anderen Fällen, so z. B. in einem Fall von Lebercyste Munks, deren Inhalt zunächst steril war und in diesem Zustand weder Urobilin noch Urobilinogen enthielt, Einwanderung der Bakterien (Koli) in die Gallenwege von außen und dadurch Urobilinbildung beobachtet. Der gleiche Vorgang kann sich aber auch vom Darm her vollziehen. Damit wird die Urobilinbildung vom Darm aus in die Leber propagiert, so daß in solchem Fall wohl eine extraenterale Urobilinbildung vorliegt (Hildebrandt), die sich aber grundsätzlich wie die enterale vollzieht.

Gleiche Wirkung der Bakterienflora im Darm vorausgesetzt, wird die Menge gebildeten Urobilins mit dem Zustrom des Bildungsmaterials in der Galle variieren müssen. Wir werden bei Zuständen, wo eine geringe und wenig farbstoffreiche Galle sich in den Darm ergießt, an-

nehmen müssen, daß wesentlich weniger Urobilin sich bildet, als wenn eine reichliche und farbstoffbeladene Galle dem Darminhalt sich beimischt.

Wir sind im einzelnen Fall über diese Größen aber nicht genauer unterrichtet, da das gebildete Urobilin nicht einfach den Darmkanal durchwandert und im Kot erscheint, sondern vielmehr einer dauernden Resorption unterliegt. Wir können nur in extremen Fällen aus der Menge des zutage tretenden Urobilins einen Rückschluß über die Größe seiner Bildung wagen. Besonders dann, wenn in kurzer Zeit ein sehr sinnfälliger Wechsel des erhaltenen Resultats erfolgt ist. So fand Friedr. Müller bei einem Kranken mit Bleikolik und leichtem Ikterus mit seiner spektrophotometrischen Methode zur Zeit des Verschwindens des Ikterus 1942,0 mg Urobilin, während er normalerweise bis ca. 100 mg fand, und schließt aus diesem Verhalten auf ein plötzliches Wiedereinströmen von Galle in den Darm. Wo der Farbstoffgehalt der Galle sinkt oder gar die Gallensekretion versiegt, wie beim Amyloid der Leber, bei Phosphorvergiftung, bei der akuten gelben Leberatrophie muß auch der Gehalt des Kotes an Urobilin geringer oder gar Null werden und auch im Harn das Urobilin verschwinden, einfach deshalb, weil eben im Darm keins mehr gebildet wird. Das gleiche muß aber auch eintreten, wenn die Galle völlig vom Darm abgesperrt wird, wie z. B. bei vollkommenem Verschluß des Choledochus durch einen Stein oder ein Neoplasma.

Vollkommener Choledochusverschluß bedingt aber wiederum schwersten Ikterus, und wir stoßen so im Beginn unserer Überlegungen auf das Problem Icterus gravissimus bei Freisein von Kot und Harn von Urobilin, das C. Gerhardt schon kannte, Quincke so rätselhaft erschien und an dem die Kraft der anderen Theorien sich brach. An der Tatsache selbst läßt sich nicht rütteln, ein jeder kann sie aus seiner eigenen Erfahrung mit Fällen belegen. Die enterogene Theorie erklärt sie aufs einfachste. Urobilin bildet sich nur im Darm aus Bilirubin. Wenn keine Galle im Darm ist, wie sollte sich Urobilin noch bilden können?

Das experimentum crucis hat Friedr. Müller ausgedacht. Es ist ebenso einfach wie von weittragender Bedeutung:

Bei einem Manne mit hartnäckigem, hochgradigem Ikterus, in dessen entfärbtem Kot und dunkelbraunem Urin keine Spur von Urobilin aufzufinden war, wurde durch die Schlundsonde während einiger Tage urobilinfreie Schweinegalle in den Magen eingeführt. Am 2. Tage des Versuches ließ sich in den Faeces Urobilin und auch etwas unverdünnter Gallenfarbstoff nachweisen, und die Menge dieser Farbstoffe nahm noch zu mit steigender Gallenzufuhr. Auch im Harn war vom 3. Tage an Urobilin nachweisbar und zwar bis einen Tag nach Aussetzen der Gallenfütterung. Im Kot ließ sich noch 2 Tage nach Aufhören der Gallenzufuhr Urobilin erkennen, von da ab fehlte der Farbstoff wieder in Harn und Kot.

Das Experiment ist späterhin von verschiedenen Autoren (Hildebrandt, Fromholdt, Fischer und Meyer-Betz) wiederholt worden.

Der Effekt war immer der gleiche. Fischler ist nur beizustimmen, wenn er im Hinblick auf diesen Versuch Friedr. Müllers sagt, daß er eine der wenigen unbestreitbaren Tatsachen über die Entstehung des Urobilins darstelle.

Den Anteil der verschiedenen Gallenbestandteile für den positiven Ausfall des Versuchs hat Fromholdt näher untersucht. Galle, die pigmentfrei gemacht war (also vorwiegend Gallensäuren und Cholesterin enthielt), führte nicht zu Urobilin, ebensowenig das Gallenpigment allein oder zusammen mit Cholesterin. Nur die Gesamtgalle war wirksam.

Dieser Versuch Müllers, zusammengenommen mit dem Befund des Freiseins des Kotes, des Harns und aller übrigen Körperflüssigkeiten, ist der Angelpunkt aller unserer Anschauungen über Urobilinentstehung und über Urobilinwechsel. An ihnen scheitert jede Theorie, die nicht wie die enterogene durchaus auf diesen Tatsachen fundamentiert ist.

Wir nehmen unsern Faden wieder auf. Die Größe der Urobilinbildung wird von der Menge des in den Darmkanal fließenden Bilirubins auf der einen Seite bestimmt, auf der andern von den Bakterien. Fehlen die Bakterien, dann kann ebenfalls kein Urobilin im Darm und Urin vorhanden sein. Der Neugeborene ist dafür der Beweis, sein Darm birgt bei der Geburt große Mengen Bilirubin, aber er ist frei von Bakterien und deshalb frei von Urobilin; erst wenn von außen die Darmbakterien eingewandert sind, ist Urobilinbildung möglich. Quincke erwähnt die Tatsache. Friedr. Müller zusammen mit D. Gerhardt hat sie in großem Umfang nachgeprüft und ihre Bedeutung erkannt. Kurz nach der Geburt traten die Bakterien in den Darmkanal ein, am 3. Lebenstag tritt Urobilin sowohl im Stuhl als im Harn der Neugeborenen auf.

Die vergleichende Pathologie zeigt außerdem, daß auch die Art der Bakterien auf die Urobilinbildung von Einfluß ist. In den Faeces aller Säugetiere findet sich Urobilin mit Ausnahme der Herbivoren. Dabei ist das wesentliche nicht die Galle, weil bei einem Gallenfistelhund nach Fütterung mit Kaninchengalle Urobilin auftrat, sondern offenbar die Darmflora der Herbivoren (Steensma). Vielleicht ist hierher auch die Anschauung Gerhardts zu rechnen, daß alles, was die Zersetzungsvorgänge im Darmkanal steigert, die Urobilinausscheidung im Harn vermehrt; zu gleichen Schlüssen kommt Borgellini, doch lassen beider Befunde eine andere Deutung (Leberschädigung, s. unten) zu.

Die Bakterien könnten aber auch imstande sein, eine besonders beschaffene Galle leichter anzugreifen (Riva). Nach Cavalli soll rotgelbe Galle am meisten Urobilin enthalten, aber auch leichter durch Licht und Luft in Urobilin übergehen (was wohl auf ihrem größeren Gehalt an Urobilinogen beruht). Chiodera hat Experimente mit derselben Fragestellung der verschiedenen Umwandelbarkeit verschiedener Gallen unternommen. Hunden wurde in das freipräparierte Jejunum oder Duodenum direkt 20 bis 50 ccm gelbe Menschen- oder Schweinegalle oder grüne Ochsengalle injiziert. In den Versuchen mit gelber Galle stieg das Urobilin in Faeces und

Urin an, resp. trat erst auf, während bei Injektion grüner Galle keine Vermehrung bemerkbar war. Die Versuche leiden aber an dem Übelstande, daß artfremde Galle, wie dies Friedr. Müller schon bei seinem zweiten Versuch erfahren mußte, keine absolut gleichgültige Substanz ist, so daß Nebenwirkungen in Versuchen wie den obigen nicht ausgeschlossen werden können.

Endlich wissen wir, daß die Bakterien eine gewisse Zeit auf Bilirubin einwirken müssen, um die Umwandlung in Urobilin zu vollziehen Sonst wird der unveränderte Gallenfarbstoff wie unter der Einwirkung von Abführmitteln oder Diarrhöen nach außen befördert, und auch das normalerweise vorhandene Urobilin des Harns versiegt.

Das einmal gebildete Urobilinogen unterliegt der Resorption. Möglicherweise wird ein sehr großer Teil so dem Organismus wieder zugeführt. Genauere Vorstellungen über die Resorptionsgröße fehlen uns, da eine Untersuchung des Pfortaderblutes am Lebenden nicht durchführbar ist und zudem keine sicheren Aufschlüsse gestattete, da ja mit der Galle dauernd Urobilin in den Darm kommt. Daß überhaupt Urobilinogen aus dem Darmkanal resorbiert wird, erhellt aus dem vielfach konstatierten Vorkommen von Urobilinogen im Ascites, in Fällen, wo sich Widerstände für den Abfluß des Darmvenenbluts ergeben, in dem das Urobilinogen nach seiner Resorption weitergeführt wird.

Nach Brugsch ist für das Erscheinen des Urobilins im Harn und für die Stärke der Urobilinurie einfach die Menge des im Darm entstehenden Urobilins maßgebend. Urobilinausscheidung im Urin und im Kot gehen parallel.

Zu ähnlicher Ansicht bekennt sich Eppinger für das Stercobilin. Trotzdem er die Rückresorption zugibt, glaubt er, die im Kot erscheinende Urobilinogenmenge lasse einen Rückschluß auf das zu Urobilin umgesetzte Bilirubin zu, ja er geht weiter, indem er das umgesetzte Bilirubin auf Hämin berechnet. Damit erhält er Minimalwerte für den vom Körper ausgeschiedenen Blutfarbstoff und so auch für die umgesetzte Blutmenge.

Daß sich schon Widerstände für die Resorption in der Darmwand ergeben können oder in der Art der Lösung des Urobilinogens im Darminhalt gegeben sind, dafür sprechen Beobachtungen (H. Fischer und Meyer-Betz), wo im Tierversuch trotz Eingabe von sehr großen Mengen Hemibilirubin dieses im Harn erst erschien, nachdem es in kolloidaler Lösung in den Darm eingeführt wurde. Vielleicht sind auch die großen Urobilinzahlen in den Faeces, die in Fällen von Herzfehlern mit Stauungszuständen von verschiedenen Autoren angetroffen worden sind, auf mangelhafte Rückresorption zu beziehen.

Jenseits der Darmwand können neue Hindernisse für die Abfuhr des resorbierten Urobilinogens entstehen. Die Pfortader kann verschlossen oder ihr Lumen wenigstens fühlbar eingeengt sein. Die Folge davon ist Ascites, in dem Urobilinogen sich findet, das vom Peritoneum aufgesogen in die allgemeine Blutbahn gelangt und Urobilinurie verursacht (Hildebrandt). Tritt dieser Mechanismus nicht ein bei danieder-

liegender Resorption des Peritoneum, so wird das Urobilinogen, wie in einem Fall Mac Munns vom großen Kreislauf zurückgehalten und die vorher vielleicht vorhandene Urobilinurie schwindet oder wird geringer.

Mit dem Eintritt in die Leber beginnt das Urobilinogen die Etappe, die über sein ferneres Schicksal entscheidet. Unter normalen Verhältnissen gelangt dauernd ein Urobilinogenstrom aus dem Darm in die Leber. Er muß aber hier eine wesentliche Änderung erfahren, da alles dafür spricht, daß für gewöhnlich nur Spuren von Urobilinogen den großen Kreislauf erreichen. Die Leber stellt somit für gewöhnlich ein für das Urobilinogen nach der Seite der allgemeinen Blutbahn vollkommen undurchlässiges Filter dar. Was einmal an Urobilinogen die Leber auf irgendeine Weise passiert oder umgangen hat, kommt (auf Ausnahmen wird später eingegangen) in der Niere zur Ausscheidung. Dafür sprechen die Experimente von parenteraler Einverleibung von Urobilinogen und Urobilin, die oben angeführt sind.

Das regelmäßige Vorhandensein von Urobilinogen in der Galle läßt nur die Deutung zu, daß die Leber das in sie eintretende Urobilinogen wieder ausscheidet, jedenfalls nicht vollkommen zurückhält, sondern teilweise wieder nach dem Darm hin entläßt.

Aus dem Darm stammt auch dieses Urobilinogen jedenfalls. Denn gelangt keine Galle in den Darm, so fehlt auch die Möglichkeit für die Bakterien, aus Bilirubin Urobilinogen zu bilden, der Leber wird also dieser Stoff mit dem Pfortaderblut nicht weiter zugeführt, er kann also auch, wenn einmal der gerade noch vorhandene Urobilinogengehalt der Leber erschöpft ist, nicht weiter in der Galle vorhanden sein. Tatsächlich wird auch in solchen Fällen von länger dauerndem Choledochusverschluß kein Urobilinogen in der Gallenblase gefunden, weder bei der Sektion noch bei der Operation, und auch die Fistelgalle nach Lösung des Verschlusses bei solchen Kranken enthält Urobilinogen erst dann, wenn Galle in den Darm sich wieder ergossen hat und dort zu Urobilinogen umgebildet sein kann, was nach Erfahrungen Friedr. Müllers erst innerhalb einiger Tage der Fall zu sein pflegt.

Die wenigen Fälle, in denen die Fistelgalle trotz vollkommenen Abschlusses noch Urobilinogen enthielt, zeigten besondere Verhältnisse insofern, als eine bakteriologische Untersuchung der Galle ergab, daß sie mit Bakterien infiziert war. Unter solchen Umständen (siehe oben) kann natürlich das Vorkommen von Urobilinogen in der Galle nicht weiter wunderbar sein. Es ist auch der Fall möglich, daß Choledochusverschluß bei schon infizierten Gallenwegen eintritt und dann natürlich bei der Operation in der eröffneten Gallenblase ein urobilinhaltiger Inhalt sich vorfindet und weiterhin sich erhält.

Allerdings über die Größe des Verhältnisses zwischen täglich der Leber zugeführtem Urobilin und täglich mit der Galle wieder ausgeschiedenem haben wir keine Vorstellung. Da die Galle dauernd Urobilin enthält, könnte es ja a priori möglich sein, daß der ganze in der Leber ankommende Urobilinstrom einfach

aus seiner Richtung abgelenkt und wieder rückwärts mit der Galle in den Darm geleitet würde, wie dies Hildebrandt annimmt. Dies ist nicht sehr wahrscheinlich, da unter solchen Verhältnissen eine gewisse Menge Urobilin dauernd zwischen Darm und Leber nutzlos hin- und hergeschoben würde. Ein Vorgang, der dem sparsamen Haushalte des Organismus durchaus zuwiderlaufen würde.

Das regelmäßige Vorkommen von kleinen Mengen Urobilinogen im Harn beweist aber auch nicht, daß dauernd ein gewisses Quantum Urobilinogen die Leber passiert, weil für das Urobilin des Darmes zur allgemeinen Blutbahn ein anderer Weg offensteht, der nicht über die Leber führt. Es sind die Venae haemorrhoidales. In den untersten Darmabschnitten findet sich genügend Urobilin, als daß nicht von ihm ein kleiner Teil den Nieren direkt zugeführt und von diesen prompt ausgegeben werden könnte.

Es liegt viel näher, anzunehmen, daß die Leber, die eine so große Zahl chemischer Funktionen im Getriebe des Stoffwechsels ausübt, einen Teil des ihr zuströmenden Urobilins in andere Substanzen umwandelt oder vollkommen abbaut. Es wird sich zeigen, daß auch die Tatsachen der Pathologie auf eine derartige Funktion der Leber hinweisen.

Es ist auch angenommen worden, daß das ankommende Urobilinogen wieder zum Aufbau von Gallenfarbstoffen verwendet wurde. Ein Beweis oder auch nur eine Stütze für diese Anschauungen steht dieser Behauptung aber nicht zur Seite.

Jedenfalls steht fest, daß ein Teil des Urobilinogens dauernd wieder in der Galle erscheint, daß also ein Kreislauf des Urobilins vom Darm zur Leber und von der Leber durch die Gallenwege zurück zum Darm bestehen muß.

Das Urobilin wird mit der Galle ausgeschieden. Daraus könnte geschlossen werden, daß es wohl auch innerhalb der Leberzelle die gleichen Wege geht, wie die Galle selbst, daß es also in den Gallencapillaren sich wieder sammelt und in den Gallenwegen wie die Galle in die Gallenblase bzw. den Darm weiterfließt. Dies gilt aber nur für normale Verhältnisse. Sobald der Blutstrom in der Leber sich ändert, muß auch mit ihm das Urobilin aus seiner gewöhnlichen Bahn abgelenkt werden. Es geht nicht an, die gleichen Bahnen für das Urobilinogen wie für die Galle unter allen Umständen anzunehmen.

Das Urobilinogen ist nur eine bedingt gallenfähige Substanz.

Die Divergenz zwischen Gallenausscheidung und Urobilinausscheidung wird unter pathologischen Verhältnissen, bei Störungen der Gallensekretion, beim Ikterus deutlich.

Man hat früher den sog. hämatogenen Ikterus vom hepatogenen unterschieden, aber man ist auch schließlich zur Überzeugung gelangt, daß im Grunde genommen aller Ikterus hepatogen ist, insofern, als einmal nur in der Leber die Bildung des Bilirubins sich vollzieht, zweitens

der Übertritt des Pigments aus den Gallenwegen in die Blutbahn in der Leber selbst statthat. Man hat von hämatogenem Ikterus ganz besonders in solchen Fällen gesprochen, wo als Antwort auf einen massenhaften Blutzerfall im Organismus, sei es nun im Verlauf einer Vergiftung durch chemisch bekannte Stoffe oder Bakterientoxine, oder unter dem Einfluß von Hämolysinen anderer Art, Gelbfärbung der Haut und Bilirubin im Harn auftrat. Unter den gleichen Verhältnissen tritt auch Urobilinurie ein, und man könnte sich dafür die gleiche Erklärung aneignen, die heute für den hämatogenen Ikterus angenommen wird. Bei ihm, so stellt man sich vor, wird eine solch große Menge von Blutfarbstoff in der Leber zum Abbau angeboten, daß die Gallencapillaren nicht mehr imstande sind, den Farbstoff in der gewöhnlichen Richtung nach den äußeren Gallenwegen zu befördern, so daß es entweder unter dem pathologischen Bilde der Gallenstauung zur Gallenthrombenbildung und Ruptur von Gallencapillaren, zu einem direkten Übertritt von Gallenfarbstoff in die allgemeine Blutbahn kommt (Eppinger), oder aber die Leberzelle sendet ihr Sekret direkt in die Blutbahn (Paracholie). Gleichzeitig wird nach dem Darm eine sehr farbstoffhaltige Galle (Pleiochromie) ausgeschieden.

Für den Standpunkt der hepatogenen Theorie, die das Urobilin als das Sekret der Leber unter pathologischen Verhältnissen ansieht, ist das gleichzeitige Auftreten einer Urobilinurie zusammen mit Ikterus etwas Selbstverständliches. Die Leber ist bei der Überschwemmung mit Blutfarbstoff relativ insuffizient, kann also ihre Arbeit nicht voll bewältigen und bildet statt Bilirubin das nach Hayem leichter darstellbare Urobilin, das ebenso wie das Bilirubin der Paracholie unterliegt.

Nicht so einfach liegen die Dinge für die enterogene Theorie Der Blutzerfall vermehrt die Bilirubinbildung. Mehr Urobilin kann im Darm gebildet werden. Es wird also der Leber auch eine größere Menge Urobilin zugeführt. Dieses wird in der Leber nun für gewöhnlich entweder, wie wir gesehen haben, aus seiner Richtung abgelenkt und zu den Gallenwegen geleitet, oder aber zerstört. Tritt Ikterus ein, so ist natürlich möglich, daß mit der Galle teilweise auch das Urobilin in den allgemeinen Kreislauf gelangt und im Harn in vermehrter Menge erscheint. Es ist aber ebenso möglich, daß die Leberzelle, die sonst das Urobilin aus der Blutcapillare an sich reißt, diesen Stoff, der ihre Arbeitslast unnütz vergrößert, einfach an sich vorbeipassieren läßt; auch dann muß Urobilinurie die Folge sein, da die Substanz aus den Verzweigungen der Vena portae natürlich direkt in die Vena centralis und von hier in die Vena cava gelangt. Diese Auffassung wird noch mehr wahrscheinlich, wenn man die verschiedenen Grade der Überschwemmung der Leber mit Blutfarbstoff genauer verfolgt.

Zerfällt in der Blutbahn nur eine geringe Menge Blut, so kann dieser Vorgang durchaus folgenlos bleiben, oder aber es tritt weiter nichts ein (von den sonstigen klinischen Erscheinungen, wie sie uns am besten studiert z. B. bei der paroxysmalen Hämoglobinurie entgegen-

treten, sehe ich hier ganz ab) als eine sehr beträchtliche Urobilinurie. Wie ist diese zu erklären? Offenbar doch so, daß zwar die Leber imstande ist, mit dem sie überschwemmenden Blutfarbstoff fertig zu werden, daß sie aber gleichzeitig nicht in der Lage ist, auch noch für das Urobilin die Leistung der Stromumkehr bzw. der Zerstörung zu vollbringen; das Urobilin, das ohnedem in vermehrter Menge in sie eintritt, bleibt von ihren Zellen unberücksichtigt, gelangt in die allgemeine Blutbahn und wird durch die Nieren ausgeschieden. Wächst die Anforderung an die Leber, so tritt neben der Urobilinurie auch noch Ikterus und Bilirubinurie ein, und im schlimmsten Falle folgt auf den Blutzerfall eine mächtige Hämoglobinurie. Unter solchen Umständen erscheint dann gleichzeitig keine Vermehrung des Urobilin im Harn. Sie tritt erst nachträglich auf, wenn die Leber, die erst durch die zerfallenen, toxisch wirkenden Blutbestandteile vorübergehend schwer geschädigt und vollkommen insufficient war, den Blutabbau wieder aufgenommen hat. Man könnte außerdem versucht sein, hier sogar einen Reflex auf die Resorptionsgröße des Urobilins aus dem Darm zur Erklärung der ausbleibenden Urobilinurie heranzuziehen.

Das Beispiel der hämolytischen Prozesse in der Blutbahn zeigt die Abhängigkeit des Funktionszustandes der Leber bei der Urobilinurie, und wir werden die Wichtigkeit dieses Einflusses keinen Augenblick außer acht lassen dürfen, wenn wir die verschiedenen pathologischen Zustände vom Standpunkte der enterogenen Theorie deuten wollen.

Durchaus die gleichen Gesichtspunkte, die bei Besprechung der „hämatogenen Urobilinurie“ sich ergeben haben, sind auf alle Fälle anwendbar, bei denen die intakte Leber plötzlich überlastet wird. Die eigentlichen Lebererkrankungen in ihren Beziehungen zur Urobilinurie zeigen, wie die Dinge liegen, wenn chronische oder akute Parenchymschädigungen in Frage kommen. Dann liegt der Schwerpunkt der Störung nicht darin, daß übermäßige Mengen Bildungsmaterial der Leberzelle zuströmen, so daß sie funktionell überlastet wird, vielmehr ist die primär geschädigte Zelle nicht imstande, ihre normale Arbeitsleistung zu vollbringen.

Das größte Interesse verdienen diejenigen Fälle, auf denen die Gübler-Hayemsche hepatogene Theorie sich aufbaut. Die Prüfung für die Richtigkeit der enterogenen Theorie ist bestanden, wenn sie für diese Zustände bessere Erklärung bietet als die aus ihnen hervorgewachsene hepatogene Theorie. Als Beispiel diene die Lebercirrhose. Hier findet sich eine langdauernde Urobilinurie. Wir wissen nichts davon, daß bei Lebercirrhose eine Mehrbildung von Bilirubin sich findet. Vielmehr ist das Gegenteil anzunehmen, wo doch das Organ im ganzen wesentlich verkleinert ist und außerdem diese verkleinerte Leber mehr Bindegewebe als im normalen Zustande umschließt. Dafür spricht auch, daß die Menge des in den Faeces erscheinenden Urobilins vermindert sein kann (Eppinger und Charnas). Störungen der Resorption schon in der Darmwand können natürlich bei der Leber-

cirrhose durch Pfortaderstauung sich geltend machen, fallen aber offenbar weniger ins Gewicht, da ja doch vermehrte Urobilinausscheidung durch die Nieren besteht. Dagegen sind, sobald wir den Durchgang des Urobilins durch die cirrhotische Leber betrachten, ganz andere Verhältnisse maßgebend als bei normaler Leberstruktur.

Die Untersuchungen der letzten Jahre haben die Anschauungen zum Durchbruch gebracht, die Kretz über die anatomischen Verhältnisse bei der Lebercirrhose entwickelt hat. Die cirrhotische Leber zeigt nicht allein eine Bindegewebsvermehrung, die man wohl zum Teil als durch aktive Wucherung entstanden ansehen muß, das Wesentliche für die Leberveränderungen ist die Schädigung des Parenchyms. Noch immer nicht genauer bekannte Noxen führen zu einem Zugrundegehen von Leberzellen, die der Organismus durch Neubildung von Leberzellen kompensiert. Diese bilden selbständige Inseln. Dadurch hat ein vollkommener Umbau des Lebergewebes Platz gegriffen, so daß die normale Struktur der Leber, gleichgültig, ob man sie vom Standpunkte des alten Acinus oder von der modernen Auffassung des Nodus porto-biliaris aus betrachtet, vollkommen verloren geht. Mit dieser Umlagerung des Parenchyms ist eine totale Änderung der Gefäßversorgung der Leber verbunden, die sich kurz dahin zusammenfassen läßt, daß eine Einengung der Strombahn der Pfortader sich vollzieht, während die arterielle Versorgung, in die Lücke tretend, sich weiter ausbreitet. Kretz hat diese Verhältnisse sowohl durch Darstellung der Pfortaderverzweigungen im Injektionspräparat, wie durch Messungen des Kalibers der Arteria hepatica bewiesen. Die Folge dieser Gefäßumlegungen sind die bekannten Stauungen im Pfortadergebiet und die Bildung von kollateralen Kreisläufen, die bezwecken, das Pfortadergebiet umzuleiten, damit es an der verengten Strombahn der Leber vorbei den allgemeinen Kreislauf gewinne. In diesem umgeleiteten Blute muß natürlich auch eine große Menge Urobilin an der Leber vorbeipassieren, gelangt in den allgemeinen Kreislauf, wird im Blute der Peripherie direkt nachweisbar und kommt so in wesentlich vermehrter Menge an die Nieren heran und wird von ihnen ausgeschieden. Es gibt uns also für die Lebercirrhose allein schon die Betrachtung der anatomischen Verhältnisse die Erklärung für die Urobilinurie an die Hand, ohne daß wir gleich genötigt wären, auf den funktionellen Zustand der Leberzelle selbst zurückzugreifen. Es ist klar, daß für den Fall, wo die kollateralen Anastomosen, wie wir es doch gar nicht allzu selten beobachten, zum Ausgleich der Pfortaderstauung führen, die Urobilinurie bestehen bleiben muß, weil ein Teil des Urobilins der Einwirkung der Leber vollkommen entzogen bleibt. Natürlich wird der andere Teil, der tatsächlich an der Leberzelle vorbeigeführt wird, hier teils die Ablenkung erfahren und in der Galle wieder erscheinen, teils der Zerstörung durch die Leberzelle wieder anheimfallen, soweit diese minderwertigen Elemente dazu noch die Fähigkeit oder neben ihren anderen Aufgaben die Kraft haben.

Der experimentelle Beweis für diese Anschauungen wäre vielleicht zu führen; er müßte in Durchblutungsversuchen überlebender mensch-

licher oder auch tierischer Lebern mit Hemibilirubin bestehen, wobei auf der einen Seite Hemibilirubin durch möglichst normale, auf der anderen Seite durch cirrhotische Lebern und endlich, um dies gleich vorwegzunehmen, durch Lebern geschickt würde, die frische Parenchymschädigungen aufweisen müßten. Im Durchblutungsversuch ließe sich auch die Frage nach der Überschwemmung der Leber mit Blutfarbstoff und Blutelementen in ihrer Rückwirkung auf die Hemibilirubinverarbeitung experimentell studieren.

Es existiert eine experimentelle Beobachtung, die das Extrem der Ablenkung des Pfortaderblutes von der Leber illustriert, nämlich die Untersuchung des Harns eines Hundes vor und nach Anlegung der Eckschen Fistel durch Fischler, wobei sich eine ganz wesentliche Steigerung des Urobilinogengehalts des Harns ergab. Es wären auch hier diejenigen Versuche anzuführen, wo, wie in denen, die ich selbst gemeinsam mit Hans Fischer durchgeführt habe, nach Eingabe von Hemibilirubin per os Urobilinurie nur in den Fällen auftrat, die eine Leberschädigung zeigten, während trotz der eminenten Überschwemmung des Darmkanals mit Hemibilirubin beim normalen Organismus diese Reaktion sich nicht erzielen ließ.

Die Anschauungen Hayems von der hepatogenen Entstehung des Urobilins stützen sich auf die gleichen pathologisch-anatomischen Leberveränderungen, nur daß er eine Änderung des Stoffwechsels der Leber, für die wir keine Unterlagen haben, daraus hervorgehen ließ. Er hat schon darauf hingewiesen, daß für das große Heer der Fälle von Infektionskrankheiten die Urobilinurie auf die gefundenen pathologisch-anatomischen Änderungen des Leberparenchyms zurückzuführen sei. Es unterliegt keinem Zweifel, daß gerade diejenigen Krankheiten, die, wie z. B. der Scharlach, am regelmäßigsten hochgradige Urobilinurie zeigen, auch ganz besonders intensive Leberschädigungen aufweisen. Falsch war nur Hayems Deutung, indem die funktionelle Schädigung nicht ein pathologisches Leberzellensekret zur Folge hat, sondern die Funktionsminderung die Leberzelle veranlaßt, diejenigen Prozesse zuerst einzustellen, die für den Organismus am wenigsten Bedeutung haben.

Hieran hat ein französischer Autor eine nicht uninteressante teleologische Betrachtung geknüpft, indem er ausführt, daß die Leber bestrebt sei, immer nur dasjenige Pigment in die allgemeine Blutbahn durchzulassen, das für die Körperzellen am wenigsten schädlich sei. Wir wissen nun aber keineswegs, ob wirklich das Kreisen von Urobilinogen in der Blutbahn dem Organismus nicht schadet. Erfahrungen bei Experimenten mit Hemibilirubin sprechen sogar sehr dafür. Auch ist möglich, daß die Zukunft mit dem genaueren Studium der pharmakologischen Wirkung der Pyrrolderivate nach dieser Richtung hin neue Gesichtspunkte zutage fördern wird. Vom Bilirubin sind schädigende Wirkungen jedenfalls bekannt, z. B. auf die Nieren; am giftigsten allerdings, und auch wieder auf diese Organe, wirkt der Blutfarbstoff selbst, und so bedeutet das Freigeben dieser drei genannten Stoffe für die allgemeine Blutbahn durch die Leber drei Intensitätsgrade der Leber-

schädigung, von denen die Urobilinurie den am wenigsten gefährlichen darstellt.

Unter diesem Gesichtspunkte erscheint die Urobilinurie ganz allgemein als ein Maßstab für die Funktionsminderung der Leberzelle, besonders bei akuten Erkrankungen, und es hat sich gezeigt, daß sie mit anderen Funktionsprüfungen der Leber gleichsinnig verläuft. So haben z. B. Schmidt, Bauer, Hildebrandt u. a. nebeneinander die Ausscheidung der Lävulose und des Urobilinogens geprüft und sind mit beiden Methoden zu gleichen Resultaten gelangt.

Nun wären aber noch die besonderen auffallenden Verhältnisse zu betrachten, die sich beim Einsetzen, im weiteren Verlauf und beim Abklingen eines Ikterus darbieten und an der die übrigen Theorien immer versagt haben.

Ehe ein Ikterus einsetzt, tritt oft zunächst nur Urobilinurie auf, bevor andere Zeichen auf die beginnende Störung der Gallensekretion hinweisen. Dann tritt Bilirubin auf, sowohl in den Geweben als im Harn. Der Ikterus vertieft sich; er wird weiterhin vollständig, wobei die Urobilinmenge sich allmählich vermindert, in dem Harn wird sie sogar gleich Null, in den Faeces bleiben aber oft geringe Spuren von Urobilin zurück. Handelt es sich nicht um Fälle von rein mechanischem Verschluß, so liegt Paracholie vor, bei der sämtliche Galle vom Darm abgelenkt wird. Hebt sich der Zustand, dann wird die Urobilinurie plötzlich wieder stark und bildet späterhin das letzte Symptom der abheilenden Erkrankung. Die Erklärung ist für die intestinale Theorie leicht. Die beginnende Lebererkrankung führt zu der Funktionsminderung der Leberzelle, die unter diesen Umständen Urobilin passieren läßt. Tritt vollkommene Paracholie ein, so ebbt der Urobilinstrom langsam ab, bis alles Urobilin aus dem Darm resorbiert ist. Endlich verschwindet die Urobilinurie ganz, oder aber es finden sich, wie gesagt, noch Reste von Urobilin im Darminhalt und im Urin. Dies erklärt sich einfach so, daß bei der Überladung des Blutes mit Gallenfarbstoff dauernd mit dem Darmsaft kleine Gallenmengen ins Darmlumen abgeschieden werden, die dort in Urobilin übergehen und, durch die schwer geschädigte Leber passierend, im Urin erscheinen können. Löst sich die Paracholie, dann wird Bilirubin wieder zum Darm gelangen, Urobilin sich bilden, aber zunächst in vermehrter Menge durch die noch immer funktionsuntüchtige Leber passieren, bis mit ihrer vollständigen Erholung die Leber auch ihre volle Funktion aufnimmt und nun wieder das übliche Maß von Urobilinogen im Harn erscheint.

Diese Anffassung der enterogenen Theorie gestattet auch ohne weiteres, die auffallenden Differenzen zu erklären, auf die wir stoßen, wenn wir beim Gesunden und Leberkranken experimentell die Ausscheidungsbedingungen für Urobilin untersuchen.

Es ist oben erwähnt worden, daß z. B. Brugsch die Urobilinurie im wesentlichen auf eine vermehrte Anwesenheit von Bildungsmaterial, also Galle, zurückführt. Wenn man aber den Versuch Friedrich Müllers

mit Eingabe von Galle, die beim Leberkranken prompt zur Urobilinurie führt, auf den Gesunden überträgt, so kann die Urobilinurie vermißt werden oder nur geringfügig sein. Denselben Unterschied findet man, wenn man Urobilinogen, d. i. Hemibilirubin, verfüttert; auch hier war die im Harn auftretende Urobilinogenmenge beim Versuch mit einem Leberkranken mit totalem Choledochus-Verschluß wesentlich größer als die, die der Gesunde ausscheidet. Umgeht man die Leber, spritzt man z. B. einem Kaninchen Hemibilirubin subcutan ein, so tritt starke Aldehydreaktion im Harn auf, die bei Verfütterung per os nur gering ist. Hayem hatte schon beobachtet, daß subcutane Blutinjektionen bei leberkrankem Hund viel leichter als vom gesunden mit Urobilinurie beantwortet wird.

Die geschädigte Leber läßt also Urobilinurie viel leichter aufkommen. Die Ergebnisse des Experiments stützen durchaus diese aus klinischen Tatsachen zwingend abzuleitende Annahme.

In das Gebiet der Leberschädigung fallen nun aber auch diejenigen Zustände, bei denen der Leber große Mengen von Material zur Farbstoffbildung zugeführt werden, bei denen also Erythrocyten akut oder chronisch in wesentlich vermehrter Menge als in der Norm zerfallen. In der Blutbahn kreisendes Hämoglobin ist ein Gift für den Organismus, für die Nieren, die schwer durch sie hindurchtretendes Hämoglobin geschädigt werden, ist uns diese Vorstellung geläufig und pathologisch-anatomisch so gut wie klinisch gestützt. Für die Leber gilt das sicherlich durchaus in gleichem Maß. Viele dieser Krankheiten stehen aber, man braucht nur an den hämolytischen Ikterus, die Bantische Anämie und andere Blutkrankheiten zu denken, gleichzeitig in ganz bestimmten Beziehungen zur Milz. Alles spricht dafür, daß die Milz hämolytische Eigenschaften besitzt, die unter pathologischen Verhältnissen abnormen Umfang annehmen können. Die Heilerfolge durch Milzexstirpation bei diesen Leiden sind dafür der beste Beweis. Aus der Milz gelangt unter diesen Umständen massenhaft Gallenbildungsmaterial in die Leber, vielleicht in solcher Menge, daß allein durch die Überladung damit die Zellfunktion in dieser Drüse leiden muß, vielleicht aber auch in einer solchen Form, daß eine direkte Giftwirkung auf die Leber ausgeübt werden muß, Leberschädigungen eintreten, die wiederum Veranlassung zur Urobilinurie geben. Diese wird aber noch weiterhin dadurch reichlicher ausfallen, daß gleichzeitig im Darm, wie die großen Urobilinogenwerte im Stuhl nach Eppinger und Charnas (gleichgültig, ob ihre absoluten Werte richtig sind) beweisen, viel mehr Urobilinogen als in der Norm gebildet wird und rückwärts der Leber wieder zuströmt. Also nicht die verminderte Erythrocytenresistenz und die Urobilinurie, wie Troisier dies annimmt, stehen in direktem Zusammenhang, wohl aber die Urobilinurie und die Blutdissolution, indem sie einmal die Leber schädigt und außerdem noch zu massenhafter Urobilinogenproduktion Veranlassung gibt. In anderen Fällen, so bei manchen Infektionskrankheiten, unter dem Einfluß von Giften (Blei z. B.) sind Blut- und Leberschädigung einander zugeordnete und beide gemein-

samer Krankheitsursache untergeordnete Begriffe. Damit kommen wir für die Urobilinurie zu einer ganz ähnlichen Lösung der Frage, wie sie schon lange für den Ikterus gegeben wurde. Wie die Leber allein beim Ikterus Bilirubin in die Blutbahn entläßt, so tut sie es auch mit dem Urobilin. Der Unterschied liegt nur darin, daß, während das Bilirubin ein Bildungsprodukt der Leber darstellt, das Urobilin nur ein Dissimilationsobjekt ist, das in den Leberstoffwechsel entweder eingehen, oder aber von der Leber auch bis zu einem gewissen Grad vernachlässigt werden kann.

Wie man sieht, ist die sogenannte enterogene Theorie eigentlich eine Theorie, bei der die Leber mindestens die gleiche Rolle wie der Darm spielt, ja eine noch wichtigere, insofern sie den ganzen Urobilinumsatz vollkommen beherrscht. Sie reguliert den Kreislauf des Urobilins, der normalerweise in ununterbrochenem Strom aus dem Darm zur Leber, von der Leberzelle in die Gallenwege und zurück zum Darm führt. Sie entscheidet, ohne daß wir die intimeren Details dieses Vorgangs überschauen könnten, über die Größe dieses wieder zum Darm zurückgehenden Urobilinogenquantums, das wir uns in einem gewissen Gleichgewichtszustand mit anderen gallefähigen Substanzen denken müssen, die in der Leber, von der Milz z. B., ankommen.

Den besten klinischen Beweis für diese Anschauung bieten die Fälle von familiärem hämolytischem Ikterus, bei denen nach Exstirpation der Milz die Quelle des Blutzerfalls verstopft wird. Dadurch sieht sich die Leberzelle plötzlich entlastet und nimmt eine Funktion auf, die sie auf lange Jahre kaum ausgeübt hat oder vielleicht vollständig außer acht lassen mußte. Sie baut das aus dem Darm kommende Urobilinogen wieder ab bzw. leitet es um, und mit dem Zurückgehen des Ikterus, der Erhöhung der Resistenz der roten Blutkörperchen tritt bei dieser Erkrankung eine Ausheilung der früher vorhandenen Urobilinurie ein.

Die Betrachtung der Urobilinurie in ihren Beziehungen zu Krankheiten mit erhöhtem Erythrocytenzerfall läßt uns so auch unter den beiden Typen der Ursachen der Urobilinurie, auf die wir oben gestoßen sind, die Wahl treffen. Wie es nur einen hepatogenen Ikterus gibt, so gibt es auch nur eine hepatogene Urobilinurie. —

Wir haben bei unserer Betrachtung der enterogenen Theorie bis jetzt das Organ vollkommen vernachlässigt, das am anderen Ende der peripheren Bahn steht, nämlich die Niere. Sie spielt für gewöhnlich eine rein passive Rolle, indem sie offenbar im allgemeinen sämtliches bei ihr anlangende Urobilin durchtreten läßt und nur dann, wenn sie selbst schwer geschädigt ist, eine gewisse Menge des Urobilins vom Übertritt in den Harn zurückhält.

Letzteres steht wohl sicher. Interessant in dieser Beziehung ist eine Beobachtung O. Neubauers, der bei Schrumpfniere im Blut große Urobilinmengen fand, während im Urin sich nur geringe Mengen nachweisen ließen (persönliche Mitteilung). In die gleiche Kategorie gehört ein Fall Stichs, der im Ascites eines Kranken mit hämorrhagischer Nephritis viel Urobilin antraf.

Französische Autoren sind ganz besonders für die Bedeutung der Permeabilität der Nieren für die Intensität der Urobilinausscheidung eingetreten; sie messen ihr aber sicher eine viel wichtigere Rolle bei als ihr tatsächlich zukommt. Dies dürfte wohl auf den Einfluß der in Frankreich noch immer angesehenen nephrogenen Theorie zu setzen sein.

In den Arbeiten der verschiedensten Autoren kehrt bei Besprechung der Urobilinurie sehr oft der Vergleich mit der Albuminurie wieder. Zweifellos haben beide pathologische Vorkommnisse sehr viel Ähnlichkeit miteinander. In beiden Fällen wird von den Organen ein Stoff nach einer Richtung hin durchgelassen, die er für gewöhnlich nicht einschlagen soll. Der große Unterschied zwischen beiden Vorgängen besteht nun darin, daß im Falle der Albuminurie ein Stoff im Exkret erscheint, der gewöhnlich an der Nierenzelle vorbeigeht, ohne sie passieren zu können, während im Falle der Urobilinurie die Leberzelle einen Stoff, den sie sonst quantitativ wohl im Exkret ausscheidet, in die Blutbahn entläßt. In beiden Fällen liegt aber zweifellos eine Parasekretion vor. Eine Parasekretion findet aber nur statt, wenn die secernierende Drüsenzelle geschädigt oder in ihrer Funktion überlastet und gehemmt ist. In diesem Sinne betrachtet ist, wie das Eiweiß, das pathologische Sekretionsprodukt der Niere, so das Urobilin das pathologische Exkret der Leber. Es liegt so in unseren Anschauungen, die gestatten, alle Theorien mehr oder minder zu verwerten, auch der alte Hayemsche Satz verborgen, daß das Urobilin das Sekret der kranken Leber sei, wenn er auch von uns eine wesentlich andere Deutung erhält, als sie der französische Meister ihm untergelegt wissen will.

Die Urobilinurie ist der allgemeine Ausdruck einer Leberschädigung.

Wenn Friedr. Müller seinerzeit darüber klagte, daß die Urobilinurie bei so vielen Krankheiten nachgewiesen sei, daß dadurch ihr diagnostischer Wert auf Null zusammenschrumpfe, so ist das bis zu einem gewissen Grade zweifellos richtig. Wir werden nicht, wie z. B. einer Entdeckung einer Diazoreaktion im Harn gegenüber, im Anblick einer ausgeprägten Aldehydreaktion sofort auf eine ganz bestimmte Fährte auf einen bekannten engen Kreis von Krankheitsmöglichkeiten hingewiesen, aber wir gewinnen doch aus ihr, und besonders, wenn wir gelernt haben, sie in ihrer Intensität schon einfach klinisch zu würdigen, im Zusammenhang mit den übrigen die Krankheit zusammensetzenden Symptomen diagnostische Stützen. Dies gilt z. B. auch für die Diagnose der Infektionskrankheiten. Die Diagnose des Scharlachs, des Gelenkrheumatismus, in den nicht gar zu seltenen Fällen, wo der Gelenkerkrankung mehrere Tage hoher Fiebersteigerung vorausgehen können, erleichtert sie uns. Es ist uns möglich, bis zu einem gewissen Grade primäre perniziöse Anämie und sekundäre Anämien voneinander zu trennen. Ich erinnere an die große Bedeutung, die die Urobilinreaktionen

für die frühzeitige Erkenntnis einer Lebercirrhose, eines Icterus catarrhalis, einer Lebererkrankung überhaupt bieten. Nicht zu vergessen die große Bedeutung des Fehlens der Aldehydreaktion in den Fällen von totalem Choledochusverschluß.

Ich betone ihre Wichtigkeit für die Auffindung der Cholelithiasis, der Cholangitis, der Leberabscesse, deren Diagnose besonders dann, wenn sie nur klein und durch die ganze Leber zerstreut liegen, ungemein schwer sein kann. Aus dem, was oben über das Vorkommen der Urobilinurie bei den Herzkrankheiten gesagt ist, läßt sich auch für dieses so ungemein praktisch wichtige Gebiet der Wert für Diagnose, Prognose und Therapie ohne weiteres ablesen.

Noch viel wichtiger, glaube ich, zeigt sich uns die Urobilinurie, wenn wir sie von einem anderen Standpunkt ansehen als dem, den wir einnehmen, wenn es sich um die Diagnose eines gerade vorliegenden Krankheitsfalles handelt. Dasjenige, was ihre Bedeutung gerade für diese Diagnose einschränkt, nämlich ihr gar so häufiges Vorkommen, zeigt uns auf der anderen Seite ihre eminente Wichtigkeit.

In der Urobilinurie gibt uns die Natur in sehr vielen Fällen einen außerordentlich wichtigen Maßstab für den Zustand der Leberfunktionen an die Hand. Alle sonst für die Leber vorgeschlagenen Prüfungen sind entweder ziemlich einseitig oder versagen insofern, als sie im Zusammenhang mit anderen Organsystemen stehen, wie dies z. B. für die Proben gilt, die eine Belastung des Kohlehydratstoffwechsels erzeugen.

Wieder andere lassen sich nur mit Hilfe zeitraubender chemischer Untersuchungen durchführen, wie z. B. der Nachweis von Leucin und Tyrosin oder anderer anormaler Produkte des Eiweißstoffwechsels. Das häufige Auftreten der Urobilinreaktion zeigt uns außerdem, wie vielfach bei den allerverschiedensten Krankheiten, bei denen wir gewöhnlich die Rückwirkung auf die Leber nicht annehmen, oder wenn wir sie aus pathologisch-anatomischen Erfahrungen kennen, sie einfach vernachlässigen, Leberschädigungen sind.

Wir halten es für selbstverständlich, daß wir durch häufige Urinuntersuchungen nach einer bestandenen Infektionskrankheit uns davon überzeugen, daß eine Schädigung der Niere nicht eingetreten ist. Finden wir sie aber, so pflegen wir ängstlich auf sie Rücksicht zu nehmen, weil wir wissen, daß in einer ganzen Anzahl von Fällen mit Eiweißausscheidung nach einer Infektionskrankheit über Jahr und Tag schwerere Nierenstörungen auftreten können. Wir sind gewohnt, auch leichtere Albuminurien zu beachten, ihre Ursache zu ergründen, sie womöglich zu beseitigen. Wir müssen aber, nachdem 45 Jahre seit Jaffés Entdeckung hingegangen sind, erst lernen, in gleicher Weise auf die Leber Rücksicht zu nehmen, wie wir dies mit der Niere schon immer tun. Es genügt nicht, einfach den Einwand zu machen, daß Nierenkrankheiten eine wesentlich größere Rolle als Leberkrankheiten spielen, daß z. B. eine Schrumpfniere ein viel häufigeres Leiden als die Lebercirrhose darstellt. Im Gegenteil, wir müßten versuchen, aus der genauen Verfol-

gung entdeckter Urobilinurien noch mehr Kapital für die Leberpathologie überhaupt zu schlagen. Natürlich dürfen wir auch hier nicht einfach schematisch verfahren, wir dürfen nicht sagen, Urobilinurie also Leberkrankheit, ebensowenig wie wir Albuminurie also Nephritis folgern. Es muß uns gelingen, für den einzelnen Fall zu erkennen, ob eine passagere „Leberreizung" oder essentielle Leberschädigung vorliegt. In dieser Richtung ist die starke Urobilinogenreaktion beim hämoglobinurischen Anfall ganz anders zu bewerten, wie die manchmal ebenso starke im Falle eines Diabetes mellitus, die Reaktion beim Typhus ganz anders wie bei der Lungentuberkulose.

Es ist ohnedem sehr schwer, Aufschlüsse über den Zustand der wichtigsten Drüse des Organismus zu erhalten, da sie uns nicht gestattet, ihr Sekret so einfach zu erhalten, wie den Urin, nicht einmal so einfach wie den Magensaft. Die Urobilinurie tritt in die Bresche. Es gilt auch noch heute, aus der Urobilinurie eine wirklich brauchbare Funktionsprüfung der Leber zu gewinnen.

Gegenüber der Ausscheidung im Urin ist die Ausscheidung im Kot meist weniger genau erforscht. Sie weist uns nach anderer Richtung, indem sie uns vielleicht einen Maßstab für die in den Darm ergossene Galle geben kann, sobald einmal eine bestimmte Relation zwischen Stercobilinwert und Gallensekretion nachgewiesen ist. Daß eine solche besteht, ist natürlich. Es fragt sich nur, ob nicht in ihr zuviel für uns unbekannte Größen die Endsumme, d. h. die Menge, die schließlich im Kot erscheint, bestimmen, und es ist weiterhin zu befürchten, daß in Krankheiten Größen, die, wie die Darmresorption, unter normalen Verhältnissen als gleichmäßig unter sonst gleichen Bedingungen (Kost!) vernachlässigt werden können, durchaus inkommensurabel werden. Deshalb erscheint es mir noch verfrüht, vom Stercobilinwert aus die Menge pro Tag zerfallender Erythrocyten berechnen zu wollen. Sind die geforderten Unterlagen aber einmal gegeben, so haben wir zweifellos in der Bestimmung des Stercobilinwertes den lang gesuchten Ausdruck für den Blutwechsel gewonnen. Hier breiten sich nach klinischer und experimenteller Seite weite noch zu durchforschende Strecken im Gebiet des Urobilinproblems.

XV. Die Albuminurie.

(Klinisch-experimentelle Beiträge zur Frage der orthostatisch-lordotischen und der nephritischen Albuminurie.)

Von

Ludwig Jehle-Wien.

Mit 32 Abb. im Text und 2 Abb. auf einer Tafel.

Inhaltsübersicht.

Literatur.

Asakura, Experimentelle Untersuchungen über die Decapulatio renum. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1903.
de Bonis, Experimentelle Untersuchungen über die Nierenfunktion. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1906.
Botazzi und Onorato, Beiträge zur Physiologie der Niere. Ebenda. 1906.
Bruck, Lordose und Albuminurie. Monatsschr. f. Kinderheilk. 1908.
— Alb. provocata orthostatica. Münchner med. Wochenschr. 1908.
Chvostek, Diskussion. Wiener klin. Wochenschr. 1908.
Cloetta, Über die Genese der Eiweißkörper bei der Albuminurie. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **42**.
— Über die Beziehungen zwischen den Funktionsleistungen der Nieren bei der Albuminurie und bei der Nephritis. Ebenda. **48**.
Conzen, Über Nierenfunktionsprüfung. Arch. f. klin. Med. **108**.
Dietl, Über lordotische Albuminurie. Wiener klin. Wochenschr. 1912.
Douglas Cow, Einige Studien über Diurese. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **69**.
Edebohls, The surgical treatment of Brights disease. New York 1904.
Edel, Über zyklische Albuminurie. Münchner med. Wochenschr. 1901.
— Zyklische Albuminurie, Nephritis und ihre Behandlung. Würzburger Sitzungsber. 1902.
— Über die Abhängigkeit der zyklischen Albuminurie von der Zirkulation. Deutsche med. Wochenschr. 1903.
Engel, Über orthostatische Albuminurie bei Nephritis. Münchner med. Wochenschrift. 1907.
Erhardt, Experimentelle Beiträge zur Nierendekaputation. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **13**.
Erlanger and Hooker, An exper. Study of bloodpresure and of pulspresure in man. John Hopkins Hosp. Rev. 1904.
Escherich, Diskussion. Wiener klin. Wochenschr. 1908.
Fischl, Über lordotische Albuminurie. Arch. f. Kinderheilk. 1909.
— Über mechanisches unblutiges Hervorrufen von Albuminurie und Erzeugung von Nephritis bei Kaninchen. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. 1910.
Flensburg, Untersuchungen über die Art und das Auftreten der Albuminurie bei übrigens gesunden Menschen. Skand. Arch. f. Physiol. 1893.
Frey, Zur Pathologie der chronischen Nephritiden. Arch. f. klin. Med. 1912.
Ghiron, Über die Nierentätigkeit. Pflügers Arch. **150**.
— Zentralbl. f. Physiol. 1912.
Ginsberg, Diureseversuche. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1912.
Gornolitzky, Beiträge zur Lehre der orthostatischen Albuminurie. Zeitschr. f. klin. Med. 1913.
Götzky, Die orthostatische Albuminurie. Jahrb. f. Kinderheilk. 1910.
Gurwitsch, Physiologie und Morphologie der Nierentätigkeit. Pflügers Arch. **91**.
Hamburger, Über lordotische Albuminurie. Wiener klin. Wochenschr. 1912.
Hauser, Über zyklische Albuminurie. Berliner klin. Wochenschr. 1903; 1912.
Heinecke und Meyerstein, Experimentelle Untersuchungen über den Hydrops der Nierenkranken. Arch. f. klin. Med. **90**.
Heubner, Die zyklische Albuminurie im Kindesalter. Festschrift für Henoch. 1890.
— Über chronische Nephritis und Albuminurie im Kindesalter. 1897.
— Zur Kenntnis der orthotischen Albuminurie. Sitzungsber. d. Berliner med. Gesellsch. 1906.
Hoeßlin, Über die Abhängigkeit der Albuminurie vom Säuregrad des Urins usw. Arch. f. klin. Med. **105**.
Israel, Über den Einfluß der Nierenspaltung auf akute und chronische Krankheitsprozesse in der Nierenparenchym. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1900.
Jehle, Die lordotische Albuminurie. Münchner med. Wochenschr. 1908.

Jehle, Die lordotische Albuminurie. Wien 1909.
Johnson, Temperary alb. the result of cold bathing. Brit. Med. Journ. 1873.
— Latent albuminuria its etiology et pathology. Lancet. 1898.
Kannegießer, Über intermittierende und zykl. Albuminurie. Arch. f. Kinderheilk. **43**.
Korteweg, Die Indikationen zur Entspannungsincision. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1901.
Kövesy und Roth-Schulz, Über die Störung der wassersezernierenden Tätigkeit diffus erkrankter Nieren. Berliner klin. Wochenschr. 1900.
Kraus, Die sog. Albuminuria intermittens cyclica. Med. Presse 1893.
Langstein, Die Albuminurie im Kindesalter. Med. Klin. 1905.
— Die klinische Bedeutung der orthot. Alb. Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1906.
— Die Bedeutung des essigsäurefällbaren Körpers. Berliner klin. Wochenschr. 1907.
— Die Albuminurie älterer Kinder. Habilitationsschr. 1901.
— Die orthot. Albuminurie. Pfaundler-Schloßmanns Handb. f. Kinderheilk.
Lapeyre, Journ. de Physiol. et Pathol. generale 1913.
Lennander, Wann kann eine Nephritis usw. Veranlassung zur chirurgischen Behandlung geben? Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1902.
Leube, Über Ausscheidung von Eiweiß bei gesunden Menschen. Virchows Arch. 1872.
— Über physiologische Albuminurie. Zeitschr. f. klin. Med. **13**.
— Über physiologische Albuminurie. Deutsche Gesellsch. f. inn. Med. 1904.
— Über physiologische Albuminurie. Therap. d. Gegenw. 1902.
Lindemann, Die Konzentration des Harnes bei Nierenkranken. Arch. f. klin. Med. **65**.
Loeb, Klinische Untersuchungen über den Einfluß der Kreislaufänderung auf die Urinzusammensetzung. Arch. f. klin. Med. **83**.
— Über Blutdruck und Herzhypertrophie bei Nephritis. Arch. f. klin. Med. **85**.
Lommel, Über Pubertätsalbuminurie. Arch. f. klin. Med. **7**.
Loewe, Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie der Nierenfunktion. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **48**. **50**.
Magnus, Über Diurese. Ebenda. **44**. **45**.
Monakow, Beiträge zur Funktionsprüfung der Niere. Arch. f. klin. Med. 1902.
Mosny, Albuminurie orthostatique et motilité renale. Soc. méd. des hôpit. 1911.
Naunyn, Hämaturie aus normalen Nieren und bei Nephritis. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1900.
Nencki, Studien über die Chloride und Halogene im Tierkörper. Arch. f. exper Path. u. Pharm. **34**.
Nonnenbruch, Zur Kenntnis der Funktion der Stauungsniere. Arch. f. klin. Med. **110**.
v. Noorden, Über Albuminurie bei gesunden Menschen. Arch. f. klin. Med. 1886.
— Über gutartige Albuminurien. Wiener med. Wochenschr. 1907.
— Diskussion. Wiener klin. Wochenschr. 1908.
Nothmann, Über lordotische Albuminurie. Arch. f. Kinderheilk. 1909.
— Über lordotische Albuminurie. Kölner Kongreß 1909.
Novak, Beiträge zur Kenntnis der orthot. Alb. Prager med. Wochenschr. 1905.
Osmolowski, Einige Untersuchungsergebnisse über die Veränderung der Nieren bei Entfernung ihrer Kapsel. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1903.
Pavy, A cyklic Albuminuria. Lancet. 1885. 1886. 1888.
Pelnar, Zur Pathogenese der orthot. Albuminurie. Zeitsch. f. inn. Med. 1905.
Pfaundler, Orthostatische Albuminurie. Demonstration a. d. oberbayer. Ärztetag 1910.
Porges und Pribram, Zur Kenntnis der orthostatischen Albuminurie. Arch. f. klin. Med. 1907.

Posner, Über essentielle Albuminurie. Zeitschr. f. klin. Med. 1904.
Pribram, Intermittierende Albuminurie. Kongr. f. inn. Med. 1899.
— Über Pubertätsalbuminurie. Verhandl. d. Gesellsch. deutsch. Naturf. u. Ärzte. 1902.
— — Prager med. Wochenschr, 1893. 1904.
Quincke, Über Tag- und Nachtharn. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **32**.
Renner, Über die Innervation der Niere. Arch. f. klin. Med. **110**.
Reyher, Über den Wert der orthodiagraphischen Untersuchung bei Kindern. Jahrb. f. Kinderheilk. 1906.
Schaps, Beiträge zur Lehre der orthot. Albuminurie. Arch. f. Kinderheilk. 1903.
Schlager, Untersuchungen über die Funktion kranker Nieren. Arch. f. klin. Med. **102**.
— Nedinger und Tayasaku, Über nephritisches Ödem. Ebenda **90**.
— und Nedinger, Über toxische Nephritis. Ebenda **91**.
— und Tayasaki, Untersuchungen über die Funktion kranker Nieren. Ebenda **98**. **101**.
Schreiber, Über experimentell an Menschen zu erzeugende Albuminurie. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **19**. **20**.
— Über experimentell an Menschen zu erzeugende Albuminurie. Berliner klin. Wochenschr. 1890.
— Über renalpalpatorische Albuminurie usw. Zeitschr. f. klin. Med. **55**.
Schür, Diskussion. Wiener klin. Wochenschr. 1908.
Schwarz, Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Diurese. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **43**.
Seelig, Über mikroskopischen Befund in den Nieren bei doppelseitiger Thoraxkompression. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **28**.
— Beiträge zur Lehre von de artificiellen Albuminurie. Ebenda **34**.
Senator, Die Albuminurie 1890.
— Über traumatische Albuminurie. Berliner klin. Wochenschr. 1903.
— Über physiologische und pathologische Albuminurie. Deutsche med. Wochenschr. 1904.
— Deutsche Gesellsch. f. inn. Med. 1904—1905.
v. Steyskal, Über orthot. Albuminurie. Wiener klin. Wochenschr. 1908.
Stern, Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Frage der Nierenaushülsung nach Edebohls. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1905.
Stirling, Cyklic or postural Albuminurie. Lancet 1888.
Stridsberg, Über zyklische Albuminurie. Inaug.-Diss. 1903.
Teissier, Sur certaines formes d'alb. transit. etc. Sem. méd. 1899. 1904.
— Alb. intermitt. periodique. Kongr. Lyon 1905.
Thelemann, Über die Ausscheidungsart des Eiweißes bei kurzdauernder Gefäßligatur der Nieren. Arch. f. klin. Med. **98**.
— Über die Einkapselung der Niere. Deutsche med. Wochenschr. 1904.
Vorpahl, Über einseitige orthostatische Albuminurie. Berliner klin. Wochenschr. 1910.
Walgreen, Über die Bedeutung der Gewebe als Chlordepot. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **61**.
Winternitz, Beiträge zur lordot. Albuminurie. Beiträge zur klinischen Hydrotherapie 1909.
Zaager, Untersuchungen über den funktionellen Wert der sich nach der Entkapselung neubildenden Nierenkapsel. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1905.
Zondek, Zur Lehre von der intrarenalen Drucksteigerung und der chirurgischen Behandlung der Nephritis. Arch. f. Chir. **99**.

1. Einleitung.

Die orthostatische Albuminurie ist zweifelsohne eines der interessantesten Kapitel der Pathologie. Es ist weniger das klinische Bild und die klinische Bedeutung dieser Erkrankung, die ein besonderes Interesse erregt, als vielmehr die Tatsache, daß ein an sich anatomisch vollkommen gesundes Organ unter besonderen, jedoch physiologischen Bedingungen Funktionsstörungen aufweist, die in ihrem wichtigsten Symptom, der Albuminurie, sonst nur schweren anatomischen Schädigungen der Niere eigentümlich sind. Es erscheint demnach weit interessanter, anstatt sich ausschließlich mit dem klinischen Bilde der orthostatischen Albuminurie und ihrer Pathogenese zu befassen, die Frage weiter zu fassen und neben der Albuminurie auch die dabei in Betracht kommenden anderweitigen Funktionsstörungen, sowie deren lokale Ursachen und Folgen in den Nieren zu untersuchen.

Wenn wir die Frage der orthostatischen Albuminurie in dieser Weise fassen, so sind in erster Linie folgende Fragen zu beantworten:

Warum tritt bei den orthostatischen Individuen unter ganz bestimmten Bedingungen eine Albuminurie auf, welches sind die Ursachen dieser Albuminurie und welche Funktionsstörungen und Veränderungen rufen dieselben ihrerseits in den Nieren hervor? Sind diese Bedingungen resp. Ursachen, die wir bei der orthostatischen Albuminurie nachweisen können, sowie deren Folgen auf das Nierengewebe und auf die Nierenfunktion für das orthostatische Individuum charakteristisch, d. h. ist die orthostatische Albuminurie eine diesen Individuen eigentümliche „Krankheit“ oder tritt auch bei einem „gesunden“ Individuum unter bestimmten, jedoch ganz gleichen Bedingungen ein der orthostatischen Albuminurie entsprechender Symptomenkomplex, sowie die für die orthostatische Albuminurie charakteristische Veränderung in den Nieren und in der Nierenfunktion auf?

Von diesem Gesichtspunkte betrachtet werden wir in bezug auf die Pathogenese und Pathologie der Albuminurie weit interessantere Schlüsse ziehen können, die wir dann in der weiteren Folge auch zur Lösung der Frage der orthostatischen Albuminurie zu verwerten imstande sein werden. In den folgenden Zeilen werde ich demzufolge nicht allein auf die Klinik der orthostatischen Albuminurie und auf das Wesen derselben eingehen, sondern zugleich den Beweis zu liefern trachten, daß der Symptomenkomplex der orthostatischen Albuminurie nicht für das orthostatische Individuum allein charakteristisch ist, insofern, als dieselben Funktionsstörungen auch bei normalen Individuen eintreten können, wenn man sie ähnlichen Bedingungen unterwirft. Die orthostatische Albuminurie wäre hiermit nicht ein umschriebenes, selbständiges Krankheitsbild, keine „Krankheit“, sondern ein Symptomenkomplex, als Zeichen einer Funktionsstörung in den Nieren, der auch bei gesunden Individuen unter bestimmten Bedingungen auftreten kann.

Ich habe bereits in der Einleitung meiner ausführlichen Publikation über die „lordotische Albuminurie“ angeführt, daß vielleicht das von

mir beschriebene auslösende Moment der orthostatischen Albuminurie nicht allein zur Klärung dieser Form der Albuminurie herangezogen werden kann, sondern daß dasselbe Moment vielleicht in der Pathogenese der Albuminurie im allgemeinen eine größere Rolle spielt insofern als physikalische resp. mechanische Momente auch als eine wichtige pathogenetische Ursache der Albuminurien im weiteren Sinne aufgefaßt werden könnten.

In der vorliegenden Arbeit werden deswegen einerseits die von mir bereits publizierten Beobachtungen einer neuerlichen Kritik unterzogen, andererseits aber auch neue Gesichtspunkte zu der Frage der Albuminurie im allgemeinen und der orthostatischen Albuminurie im speziellen bekanntgegeben werden. Ich habe es bisher mit Absicht vermieden, auf jene Kritiken meiner früheren Ausführungen einzugehen, die von verschiedenen Seiten gemacht wurden, weil es mir notwendig erschien, vorerst eine große Anzahl von neuen Beobachtungen zu sammeln, um an der Hand derselben meine früheren Angaben zu stützen und die gegenteiligen Ansichten widerlegen zu können.

Zu diesem Zwecke stehen mir derzeit die zahlreichen Beobachtungen zur Verfügung, die ich in den letzten 5 Jahren sammeln konnte und die sich sowohl auf die Untersuchung orthostatischer Individuen als auch normaler Kinder beziehen. Endlich habe ich eine größere Reihe einschlägiger Untersuchungen auch auf nephritische Kinder ausgedehnt.

Ich habe diesmal jedoch bei meinen Untersuchungen nicht allein die Albuminurie in Erwägung gezogen, sondern zugleich die Funktionen der Niere in anderer Richtung zu prüfen versucht. Ich erachte die Untersuchungen auch mit dieser Arbeit noch nicht als abgeschlossen, indem eine Reihe von Befunden einer weiteren Bestätigung bedürfen, und andererseits neuerliche Untersuchungen in der eingeschlagenen Richtung gewiß noch wichtige Resultate zeitigen werden.

Die hiermit publizierten Untersuchungen und Versuche wurden bis zum Frühjahr 1912 ausgeführt und die Arbeit im Sommer desselben Jahres fertiggestellt. Vom September 1912 bis Juni 1913 war die Arbeit zum Zweck einer Preisbewerbung hinterlegt. Nachdem es mir auch nach der Fertigstellung der Arbeit daran gelegen war, durch Wiederholung der Versuche meine bereits fixierten Anschauungen zu kontrollieren und sicherzustellen, so habe ich auch das letzte Jahr zu diesen Kontrolluntersuchungen verwendet. Wenn dadurch auch einzelne meiner Beobachtungen in dieser Publikation literarisch vielleicht nicht an erster Stelle stehen werden, indem später vorgenommene Untersuchungen von anderer Seite bereits publiziert wurden, so ist damit die Selbständigkeit meiner Resultate keineswegs in Frage gestellt. Ich habe aber getrachtet, auch diese nach dem Abschluß meiner Arbeit erschienenen Publikationen denselben noch nachträglich einzufügen. Hingegen habe ich auf eine erschöpfende Literaturangabe in meiner Arbeit überhaupt verzichtet, nachdem dieselbe wiederholt in anderen Publikationen und insbesondere auch in der letzterschienen Arbeit Pollitzers über die „Ren juvenum“ erschienen ist. —

2. Klinische und experimentelle Beiträge zur Albuminurie.

Seit der Entdeckung Pavys über die „zyklische“ Albuminurie und Heubners Untersuchungen über die „orthotische Albuminurie“ ist über diese Form der Albuminurie, über ihr Wesen und ihre Ursache eine große Reihe von Publikationen erschienen, die sowohl die Klinik als auch die Pathogenese und die chemischen Eigentümlichkeiten der Eiweißkörper bei dieser Erkrankung zum Gegenstand haben.

Das klinische Bild der orthotischen Albuminurie charakterisiert sich vor allem in dem eigentümlichen Auftreten der Albuminurie, indem die Eiweißausscheidung mit dem Aufrichten des Körpers von einer horizontalen in eine aufrechte Körperstellung erfolgt, hingegen wieder verschwindet, wenn der Patient neuerdings eine horizontale Körperlage einnimmt. — Die physische Beschaffenheit der Patienten bietet entweder keinerlei Verschiedenheiten gegenüber gesunden Individuen, oder es finden sich die Anzeichen bestimmter Störungen in dem Allgemeinbefinden wie: „Eine erhebliche Mattigkeit und Schlaffheit, die dem Kinde alle Freude, alle Frische, alle Lust zur Arbeit raubt und neben denen oft Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, aber auch Schwächesymptome sich einstellen“ (Heubner). Gillet beobachtete dreierlei Formen des klinischen Bildes: Ein Teil der Patienten hat keinerlei Beschwerden, ein anderer zeigt funktionelle Störungen (Dyspepsie, Neurasthenie), ein dritter Teil leidet hauptsächlich an Kopfschmerzen, flüchtigen Ödemen und Kreuzschmerzen. Auch Langstein unterscheidet bei seinen Patienten drei Gruppen: „In einem Teil zeigen die Patienten Blässe, leichte Ermüdbarkeit, Herzklopfen, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen; also Erscheinungen, die wir auch bei der Chlorose antreffen; in einer zweiten Gruppe (in der Minderzahl) finden wir blühend aussehende Kinder, die aber über Kopfschmerzen, Kongestionen nach dem Kopfe klagten und an periodisch auftretendem Erbrechen, kolikartigen Anfällen, rezidivierender Urticaria litten; in der dritten Gruppe dagegen sind bei den Kindern keinerlei Krankheitssymptome nachweisbar.“

Von anderer Seite werden als wichtige klinische Symptome, krankhafte Erscheinungen von seiten des Herzens und des Gefäßsystems, sowie nervöse und hereditäre Momente angeführt. So fand Schapps bei einer Anzahl der Patienten pathologische Herzerscheinungen (Herzklopfen, Dikrotie, hebender Spitzenstoß, Arhythmie, mitunter Geräusche), Erscheinungen, die einer Dilatation des Herzens entsprechen würden. Ähnliche Befunde erhoben Loeb, Lommel, Krehl, von denen der letztere die Herzveränderung als Cor juvenum bezeichnet hat. Stindsberg fand unter 31 Fällen 13mal eine sichere Herzhypertrophie; Reyher aber im Gegensatz dazu in der Entwicklung zurückgebliebene Herzen (Tropfenherzen). Heubner fand in einem Falle im Elektrokardiogramm eine für den Säugling und neurasthenische Erwachsene charakteristische Zacke, so daß er bei orthostatischen Individuen das Fortbestehen eines gewissen Infantilismus im Bereiche der Zirkulationsorgane anzunehmen

geneigt ist. Langstein fand in einzelnen Fällen eine erhöhte Pulsfrequenz, Arhythmien und systolische Geräusche an der Herzspitze; dagegen konnte er ebensowenig wie Heubner und Matthes jemals einen erhöhten Blutdruck beobachten.



Abb. 1.
Tuberkulöser Knabe ohne Albuminurie.



Abb. 2.
Normaler Knabe 6 Jahre alt.

Als ein weiteres klinisches Merkmal seien endlich die häufig zur Beobachtung kommenden vasomotorischen Störungen, sowie die auch anamnestisch zu erhebenden hereditären Momente, insbesondere in bezug auf nervöse oder tuberkulöse Belastung hervorgehoben (Martius, Teissier, Reyher, Pfaundler, Langstein); so sind insbesondere in der jüngsten Zeit französische Autoren geneigt, die orthotische Albuminurie als ein „prätuberkulöses“ Symptom aufzufassen. — Ich kann mich letzterer Ansicht auch nach den neueren Untersuchungen nicht anschließen, nachdem die orthotische Albuminurie sehr häufig auch solche Individuen befällt, bei denen jedes Anzeichen einer Tuberkulose, in manchen Fällen sogar die spezifische Reaktion auf Tuberkulin fehlt, sich hingegen bei schwer tuberkulösen Kindern öfter eine orthostatische Albuminurie nicht nachweisen läßt (Abb. 1 bis 4).

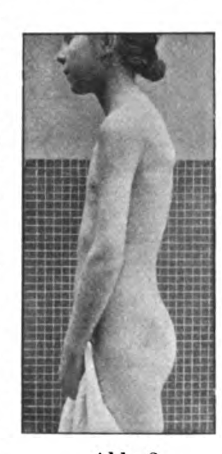


Abb. 3.
Tuberkulöses Mädchen ohne Albuminurie.



Abb. 4.
Normales Mädchen 7 Jahre alt.

Klinisch bemerkenswert sind endlich noch die Beobachtungen in bezug auf das gehäufte Vorkommen der orthostatischen Albuminurie in einem ganz bestimmten Lebensalter. Während nämlich die orthostatische Albuminurie in den ersten Lebensjahren fast gar nie zur Beobachtung kommt, ist sie in der späteren Kindheit etwa bis zum Abschluß des Pubertätsalters am häufigsten zu beobachten, um dann wieder viel seltener zu werden. — Der jüngste Patient, den ich selbst sehen konnte, war ein zweijähriger gesunder Knabe, der die typischen Symptome der orthostatischen Albuminurie zeigte. Erwähnenswert scheint noch die Tatsache, daß die orthostatische Albuminurie öfter familiär, d. h. bei mehreren Geschwistern zugleich oder nacheinander vorkommen kann.

Als eines der wichtigsten klinischen Merkmale der orthostatischen Albuminurie wird das konstante Fehlen von irgendwelchen Anzeichen einer Nephritis angeführt, indem Formelemente, insbesondere Zylinder, bei der orthotischen Albuminurie stets vermißt werden. Dieser Standpunkt wird insbesondere von Heubner und seiner Schule eingenommen. — So empfiehlt Langstein, den Standpunkt Heubners zu beherzigen, „daß die Anwesenheit von gut ausgebildeten hyalinen Zylindern und gar von Zellzylindern, granulierten Zylindern oder Erythrozyten vorsichtigerweise wenigstens beim Kinde immer als Zeichen dafür aufgefaßt werde, daß keine orthostatische Albuminurie, sondern Nephritis vorliegt“. Dieser Auffassung schließt sich auch Götzky in seiner Arbeit über die orthostatische Albuminurie an.

Aus den Untersuchungen insbesondere vom Senator geht hingegen hervor, daß Zylinder auch in vollständig gesunden Nieren zur Ausscheidung gelangen können (Stauung); ferner haben Untersuchungen an nierengesunden Menschen (Sportleuten, Athleten) gezeigt, daß bei diesen neben Eiweiß auch Zylinder im Harne vorkommen können. Auch ich habe bei der orthostatischen Albuminurie und bei der künstlich erzeugten Albuminurie unter bestimmten Umständen vorübergehend Zylinder im Harn nachweisen können, ohne daß irgendwelche klinische Symptome oder der weitere Verlauf der Erkrankung den Verdacht auf eine Nephritis irgendwie berechtigt erscheinen ließen. Über die neuerlichen Untersuchungen in dieser Richtung werde ich auch in der vorliegenden Arbeit Erwähnung machen.

Über den essigsäurefällbaren Körper als charakteristische Komponente der orthostatischen Albuminurie wurden von mehreren Seiten eingehende Untersuchungen gemacht (Mörner, Langstein). In der letzten Zeit hat sich mit der Bedeutung derselben Pollitzer beschäftigt. Auch er ist der Ansicht, daß es sich um die Vermehrung einer eiweißfällenden Substanz im Harne (Chontroidinschwefelsäure) handelt und er konnte dieselbe bei orthotischen Individuen auch in den eiweißfreien Harnportionen nachweisen. Pollitzer führt die vermehrte Ausscheidung dieses Körpers auf leichte Nierenläsionen zurück, die ihrerseits durch wiederholte, rezidivierende, chronische Anginen bedingt werden. Gegen eine allgemeine Gültigkeit dieser Annahme spricht der Umstand, daß sich die von Pollitzer angegebene Reaktion auch bei anderen, nicht orthotischen Individuen findet, so daß man den Eindruck gewinnt, daß die Vermehrung dieses Körpers bei jugendlichen Individuen überhaupt häufig vorhanden ist. Ferner spricht dagegen die künstlich erzeugte Albuminurie bei gesunden Individuen, in dem sich (sehr starke Albuminurien ausgenommen) auch bei diesen regelmäßig die Essigsäurefällung im eiweißhaltigen Harne nachweisen läßt. Endlich spricht gegen diese Annahme ganz entschieden die Albuminurie der Neugeborenen, bei der sich der essigsäurefällbare Körper gleichfalls regelmäßig in meist sogar erheblicher Menge vorfindet. Über die Albuminurie der Neugeborenen hat in der letzten Zeit auch v. Reuß berichtet; er führt als Ursache derselben die während des Geburtsaktes entstehende Stauung in den

Nieren der Neugeborenen zurück. Ich habe schon vor mehreren Jahren diesbezügliche Untersuchungen angestellt, bin aber zu der Ansicht gekommen, daß diese Albuminurie mit der allgemein üblichen Streckung der Neugeborenen nach der Geburt in Zusammenhang gebracht werden kann. Das Kind liegt bis zu seiner Geburt im Uterus in einer kyphotischen Lage, wird aber gleich oder bald nach der Geburt in das Steckkissen gesteckt, wobei sein Körper stark gestreckt werden muß. Wenn wir uns nun vergegenwärtigen, daß die Muskeln des Neugeborenen an der Beugeseite der Oberschenkel infolge der uterinen Lage noch verkürzt sind und deswegen der Streckung der Beine sowohl im Hüftgelenk als auch in den Kniegelenken einen ganz erheblichen Widerstand entgegensetzen, wie wir dies in jedem Falle tatsächlich finden können, so ist es begreiflich, daß bei dieser forcierten passiven Streckung der Beine eine Überstreckung der Wirbelsäule stattfinden muß, ganz ähnlich, wie wir es etwa bei einer Coxitis beobachten können. Tatsächlich kann man auch bei den Neugeborenen und ganz jungen Säuglingen ein deutliches Lordosieren der Wirbelsäule auf Streckung der Beine beobachten. Für die Richtigkeit dieser Annahme, die Überstreckung der Wirbelsäule als die auslösende Ursache der Albuminurie bei Neugeborenen anzusehen, spricht die Beobachtung, daß man durch eine forcierte Streckung bei einem Säugling eine leichte Albuminurie auch noch in späteren Lebenstagen (4. bis 5. Tag) erzielen kann.

Am meisten umstritten ist bisher die auslösende Ursache der Albuminurie. Während ein Teil der Autoren die Ursache in anatomischen Veränderungen der Nieren sucht (Senator, Johnson), schließen andere solche Momente aus (so insbesondere auch Langstein, der auf Grund einer eingehenden Untersuchung in einem Falle keinerlei histologische Veränderungen an den Nieren finden konnte). Andere Autoren nehmen wieder verschiedenartige Ursachen der Albuminurie an. Leube nimmt eine relative Undichtheit des Nierenfilters, v. Noorden eine Stoffwechselstörung an, andere beschuldigen eine Schwäche der Nieren insbesondere nach Infektionskrankheiten oder funktionelle Momente (Fröhlich, Mery) als Ursache der Albuminurie, wieder andere führen die Ursache auf vasomotorische Zirkulationsstörungen in den Nieren zurück (Edel, Frank, Pelnar und Freund, Pribram, Porges, Chvostek und von Steyskal, Dietl, Hamburger). Erlanger und Hooker fanden, daß mit der Albuminurie eine Verminderung des Pulsblutdruckes und Zunahme der Pulszahl zu beobachten ist. Letztgenannte Autoren machten zugleich die Beobachtung, daß die Albuminurie mit rechtwinkelig gebeugten Oberkörper geringer sei, und Frank hatte in dieser Körperstellung sogar ein Schwinden der Albuminurie nachweisen können.

Die letztangeführten Versuche stimmen zum Teil mit den von mir gemachten, davon völlig unabhängig erworbenen Ansichten über die Ursachen der orthostatischen Albuminurie überein. Ich habe jedoch als erster nachgewiesen, daß bei dem Aufrichten des Körpers von der horizontalen Lage in eine aufrechte Körperstellung eine ganz bestimmte

Ursache, nämlich eine pathologische Lordose der Lendenwirbelsäule als das auslösende Moment zu beschuldigen ist. — Ich habe diese Ansicht durch Messungen der Lordosen einerseits bekräftigt, und anderseits nachgewiesen, daß der Ausgleich dieser Lordose (wobei aber keineswegs ein Vorwärtsbeugen des Oberkörpers notwendig ist, wie dies bei den Versuchen von Erlanger und Hooker, sowie Franks stattfindet, sondern eine gerade Streckung der Wirbelsäule genügt) ein Sistieren der Albuminurie zur Folge hat, d. h. daß sich das orthostatische Individuum in dieser orthostatischen Körperstellung resp. Haltung ohne Albuminurie bewegen kann.

Diese Angaben wurden von verschiedenen Seiten teils bestätigt, teils wurde denselben insbesondere auch von pädiatrischer Seite mit verschiedenen Begründungen widersprochen.

Ich will auf die Einwände nur so weit eingehen, als es für die Klarstellung meines Standpunktes notwendig ist. — Langstein fand, daß es pathologische Lordosen gibt, ohne daß damit eine orthostatische Albuminurie verbunden sein müßte und führt dafür Fälle von Muskeldystrophien an, die mit einer hochgradigen Lordose vergesellschaftet waren, ohne eine Albuminurie zu zeigen. Nun sind dagegen von anderer Seite Fälle von Muskeldystrophien publiziert, in denen eine typische orthostatische Albuminurie vorhanden war, ebenso wie Skoliosen mit einseitiger orthostatischer Albuminurie beschrieben wurden; vor allem aber habe ich niemals behauptet, daß jede scheinbar pathologische Lordose eine Albuminurie hervorrufen muß, nachdem dabei die Form und Lokalisation derselben eine wesentliche Rolle spielen. — Daß anderseits orthostatische Individuen öfter keine pathologische Lordose zeigen, wie es Langstein und Götzky angeben, ist ohne eine exakte Messung der Wirbelsäule während der Albuminurie nicht leicht zu entscheiden. Leider geht es aus den ausführlichen Publikationen Götzkys nicht hervor, ob solche Messungen vorgenommen wurden, nachdem positive Angaben darüber fehlen. Ebensowenig habe ich einen Anhaltspunkt dafür gefunden, ob der für die Bedeutung der Lordose ausschlaggebende Versuch ausgeführt wurde, d. i. das Ausbleiben der Albuminurie bei der entsprechenden Korrektur der Körperhaltung in einer aufrechten Körperstellung. Denn der positive Ausfall dieses Versuches entscheidet unbedingt für die Richtigkeit meiner Ansicht auch ohne Messungen in jedem Einzelfall, während die Ansichten über die „Form und Größe“ einer Lordose insbesondere ohne exakte Messungen sehr oft verschieden sein werden. — Die durch mich bekanntgegebene künstlich erzeugte Albuminurie durch Lordosieren gesunder Individuen oder orthostatischer Individuen im Liegen dagegen konnte Götzky fast in jedem Falle bestätigen. — Daß diese Form der Albuminurie nicht als „Albuminuria provocata“ von der orthostatischen Albuminurie getrennt werden darf, werde ich in dieser Arbeit noch beweisen. Noch weniger ist es richtig, die von mir beschriebene „lordotische Albuminurie“ etwa als eine neu entdeckte Form der Albuminurie neben die orthostatische Albuminurie stellen zu wollen, die

vielleicht mit der orthostatischen Albuminurie überhaupt nichts Gemeinsames hat. Dagegen sprechen ganz entschieden meine vielfachen Erfahrungen, daß ein orthostatisches Individuum durch Jahre „orthotisch" ist, bis zu dem Moment, wo es in meine Beobachtung kommt und sich jedesmal als ein „lordotisches" entpuppt, indem auf die Korrektur der Wirbelsäule ausnahmslos ein Sistieren der Albuminurie nachzuweisen ist.

Die Literatur über die Albuminurie bei gesunden Individuen, sowie über die nephritische Albuminurie ist eine ganz außerordentlich große. Es sollen deswegen die Angaben nur so weit zitiert werden, als sie sich in den Rahmen dieser Arbeit einfügen lassen.

Eine physiologische Albuminurie, d. h. eine Albuminurie normaler Menschen, wurde von Senator beschrieben, diese Ansicht ist jedoch auf einen vielseitigen Widerspruch gestoßen. — Mit der Frage der Albuminurie bei Zirkulationsstörungen in normalen Nieren hat sich gleichfalls Senator eingehend befaßt. Er fand, daß bei der Arterienligatur eine Albuminurie in der Müllerschen Kapsel, bei der Venenligatur eine solche in den Harnkanälchen auftritt. Ludwig fand bei Venenverschluß nach 15 Minuten eine Eiweißausscheidung ausschließlich in den Harnkanälchen zustande kommen. Am Menschen hat diese Frage zuerst Schreiber studiert. Er fand nach einer entsprechenden Thoraxkompression eine oft mächtige, 8 bis 17 Promille betragende Albuminurie, die rasch nach der Kompression auftrat und nach 3 bis 6 Stunden wieder verschwand, dagegen in vereinzelten Fällen, besonders nach wiederholt ausgeführten Kompressionen, 10 bis 13 Stunden andauerte. In 2 Fällen konnte er gleichzeitig eine Trübung des Harns auf Essigsäurezusatz nachweisen. Während der Kompression fand er die Harnstoffausscheidung vermindert, das spezifische Gewicht des Harns dagegen wenig verändert. Seelig kam bei ähnlicher Versuchsanordnung an Tieren zu dem Resultate, daß die Albuminurie ausschließlich in die Glomeruli stattfindet, und Telemann fand sowohl bei Arterien- als auch Venenligatur die Albuminurie in den Glomeruli auftreten.

Mit der makroskopischen und mikroskopischen Veränderung der Nieren nach Gefäßligaturen hat sich Litten beschäftigt. Er fand nach Arterienligatur eine stark vergrößerte, hyperämische Niere, sowie mikroskopisch eine gegen die Pyramidenbahn zunehmende Hyperämie des Markes. Seelig fand bei Venenligatur eine hyperämische, vergrößerte Niere, die Hyperämie dabei fast ausschließlich auf das Mark beschränkt; bei Arterienligatur erschien die Niere gleichfalls vergrößert, hingegen wenig hyperämisch, und die Hyperämie hauptsächlich in den Glomeruli und in den Capillaren zwischen den Tubuli contorti ausgesprochen.

Mit den sekretorischen Veränderungen der Niere haben sich eine Reihe von Autoren beschäftigt (Cohnheim, Roy, Starling, Albanese, Herdon u. a.). Magnus hat die Frage durch die Onkometrie zu klären versucht. Er fand an einer von ihrer Kapsel befreiten Niere eine meist um die Hälfte verringerte Diurese gegenüber der anderen Niere. Bei einer vermehrten Diurese (Kochsalz-Harnstoff-Diurese) fand er in den

meisten Fällen eine Vergrößerung der Niere, die jedoch nicht immer parallel der Diurese war, so daß er insbesondere am Ende des Versuches eine vermehrte Diurese auch bei einer normalen Größe der Niere beobachten konnte. Die Abhängigkeit der Sekretion von dem Blutdruck hat er an nicht dekapsulierten Nieren studiert. Er fand, daß eine Sekretion auch dann noch stattfindet, wenn der Blutdruck und der Ureterendruck ein ganz gleicher ist, d. h. der Filtrationsdruck in den Glomeruli bereits ein minimaler ist. Er führt diese Erscheinung auf die sekretionsanregende Wirkung der harnfähigen Substanzen, d. h. einer aktiven Fähigkeit der sezernierenden Elemente (Dreser) zurück. Es beweisen diese Versuche nach seiner Ansicht, daß die Harnsekretion von dem Blutdruck unabhängig sei. Auch Ustimowitsch fand, daß eine vermehrte Kochsalzdiurese noch stattfindet, wenn eine Durchschneidung des Rückenmarkes vorangeht. Andere Autoren hingegen führen die vermehrte Diurese auf einen auf vasomotorischem Wege zustande gekommenen vermehrten Blutdruck in den Capillaren zurück (Starling).

Über den Ort der Ausscheidung des Harnwassers und der festen Substanzen sind in der letzten Zeit eine Reihe von Untersuchungen angestellt worden.

Nach Ludwig werden sowohl das Wasser als auch die Salze durch die Glomeruli filtriert, wobei zugleich eine Rückresorption in den Tubuli stattfindet (Filtrationstheorie). Korányi, Kövesi und Roth-Schulz verlegen die Kochsalz- und Wasserausscheidung in die Glomeruli, die Harnstoffausscheidung in die Tubuli. In der letzten Zeit haben sich mit dieser Frage Heineke und Meyerstein, dann de Bonus sowie Schlayer und Takayasu beschäftigt. Die erstgenannten Autoren kamen zu dem Schluß, daß die Kochsalzausscheidung in den Tubuli erfolgt, und die letztgenannten Autoren haben die Kochsalzausscheidung in die Tubuli, die Wasserausscheidung in die Glomeruli verlegt und auf Grund dieser Beobachtung eine klinische Einteilung der verschiedenen klinischen Formen der Nephritiden versucht. Auch Monakow fand einen Zusammenhang zwischen den Tubuli der Nieren und der Kochsalzausscheidung und einen wahrscheinlichen Zusammenhang zwischen den Glomeruli und der Harnstoffausscheidung. — Gegen die Ansicht, daß die Wasserausscheidung in den Glomeruli stattfindet, haben sich Müller und Monakow gewendet; letzterer ist der Ansicht, daß auch die Wasserausscheidung in den Tubulis erfolgt. — Er fand nämlich, daß bei degenerativen Prozessen in den Tubuli contorti eine Wasserretention stattfindet und zugleich auch eine Kochsalzretention nachweisbar ist, so daß eine sekundäre Wasserretention nicht unmöglich erscheint. Eine Kochsalzretention im Organismus durch einfache Erweiterung der peripheren Gefäße (Amylnitriteinatmung) fand Hoeßlin und ebenso Magnus bei Fieber und ausgedehnter Erweiterung weiter Gefäßbezirke. Nach seiner Ansicht ist es nicht unmöglich, daß jener Zustand der Zellen, den wir als trübe Schwellung bezeichnen, mit einem vermehrten Kochsalzgehalt derselben verbunden ist, womit dann die

Kochsalzretention mehr in die Zellen selbst zu verlegen wäre. Daß bei einer Mehrzufuhr von Kochsalz in den Organismus die Retention desselben in den einzelnen Organen verschieden ist, haben einzelne Autoren nachgewiesen, wobei sie gleichzeitig betonen, daß der Kochsalzgehalt der einzelnen Organe sehr verschieden von dem Kochsalzgehalt des Blutes ist (Walgren, Ranke und Custor, Nencki).

Über die Bedeutung der Nierenkapsel liegen Mitteilungen insbesondere von klinischer Seite vor. Sie beziehen sich hauptsächlich auf den operativen Eingriff bei Nephritikern und die Wirkung der Dekapsulation bei Urämie und Eklampsie (Edebohl, Israel, Lennander, Witzel. Brockhaus, Harrison, Kümmel u. a.). In der Mehrzahl der Fälle konnte bei Anurien ein Wiedereinsetzen der Diurese beobachtet werden, und dieser Erfolg wird auf die Entspannung des meist stark vergrößerten Organs zurückgeführt. — So fand Lennander nach der Dekapsulation eine Harnflut auch aus dem Nierenparenchym, während dagegen andere Autoren eine Transsudation von Gewebsflüssigkeit (Lymphe?) aus dem Nierenparenchym beobachten konnten.

Im Gegensatz zu diesen vorübergehenden Erfolgen einer Dekapsulation auf die Diurese wurde von den meisten Autoren ein dauernder Einfluß derselben auf den Verlauf des nephritischen Prozesses niemals beobachtet.

An Tieren wurde die Bedeutung der Kapsel von mehreren Seiten untersucht, so z. B. Thelemann, Osmolowski, wobei hauptsächlich die Heilungsprozesse durch Dekapsulation in Betracht gezogen wurden.

Nach Abschluß meiner Arbeit publizierte Zondek seine Beobachtungen über die Dekapsulation bei Tieren und kam zu dem Resultate, daß die Dekapsulation imstande ist, an einer gestauten Niere durch Druckentlastung und Entspannung des gestauten Organs die Zirkulation zu bessern (Aderlaß der Niere).

3. Die Klinik und Pathogenese der orthostatischen Albuminurie.

Als orthostatische Albuminurie bezeichnen wir eine bei bestimmten Individuen auftretende Albuminurie, die sich in ihrem klinischen Bilde durch folgende Merkmale charakterisiert:

Die Albuminurie tritt bei den dazu disponierten, d. h. „orthostatischen" Individuen ausschließlich dann auf, wenn dieselben ihren Körper aus einer horizontalen Lage in eine aufrechte Stellung aufrichten. Die Albuminurie verschwindet dagegen wieder, wenn dasselbe Individuum neuerdings eine horizontale Körperlage einnimmt. Das rasche Einsetzen der Albuminurie und das rasche Abklingen derselben unter ganz bestimmten physikalischen Voraussetzungen sind demnach die charakteristischen Merkmale dieser Albuminurie. Bleibt ein orthostatisches Individuum durch längere Zeit in einer aufrechten Körperstellung, so bleibt die Albuminurie zwar andauernd bestehen, wir sehen aber in der Regel zugleich Schwankungen in der Größe der Albuminurie auftreten. Insbesondere sehen wir im Laufe des Tages häufig eine Ver-

minderung, die unter Umständen zeitweise bis zum vollständigen Schwinden der Albuminurie führen kann. Diese Schwankungen in der Größe der Albuminurie werden zum Teil durch vasomotorische Momente erklärt. zum Teil sind sie aber sicher auf rein äußerliche Ursachen zurückzuführen. So sehen wir insbesondere eine Verminderung der Albuminurie nach einer Nahrungsaufnahme; es können aber auch Veränderungen in der Körperhaltung des Patienten, ohne daß derselbe gerade eine horizontale Körperlage einnehmen müßte, die Intensität der Albuminurie wesentlich beeinflussen. So sehen wir z. B. eine deutliche Abnahme der Albuminurie, wenn der Patient einige Zeit gesessen ist oder wenn er sich lebhaft bewegt (Gehen, Laufen), insbesondere aber, wenn er ganz bestimmte Körperbewegungen ausführt (Treppensteigen, Bergsteigen usw.). Unter den letztgenannten Bedingungen können wir sogar sehen, daß eine Albuminurie überhaupt nicht auftritt, wenn der Patient vorher eiweißfrei gewesen ist.

Diese Momente erklären die Schwankungen oder die Abnahme der Albuminurie im Laufe des Tages zum Teil schon zur Genüge. Doch gibt es im Gegensatz dazu auch Fälle, in denen die Albuminurie in den späteren Tagesstunden eine Steigerung aufweist, wie ich dies schon früher bekannt gegeben habe. Ich habe aber keineswegs, wie es Pollitzer behauptet, in der Mehrzahl meiner Fälle eine stärkere Nachmittagsalbuminurie beobachtet, sondern nur betont, daß sich der scheinbar fixierte Zyklus der stärkeren Vormittagsalbuminurie oft durch einfache Maßnahmen in eine stärkere Nachmittagsalbuminurie überführen läßt. Es ist demnach, auch von diesem Gesichtspunkte betrachtet, nicht gerechtfertigt, zwischen der echten orthostatischen und meiner lordotischen Albuminurie unterscheiden zu wollen.

In bezug auf das Abklingen der Albuminurie ist ferner die Tatsache, auf die ich zuerst aufmerksam gemacht habe, bemerkenswert, daß nämlich bei orthostatischen Individuen die Albuminurie, mag sie auch hochgradig sein, in horizontaler Lage sehr rasch, oft schon nach 10 bis 20 Minuten, verschwinden kann, wenn die Albuminurie erst kurze Zeit bestanden hat, daß hingegen eine länger bestandene, selbst geringe Albuminurie zum Schwinden eine länger dauernde horizontale Lage des Körpers (1 bis 2 Stunden) benötigt.

Ich kann nicht umhin, auch an dieser Stelle neuerdings über die Untersuchungsmethode und die Versuchsanordnung zu sprechen, die notwendig sind, wenn wir uns über den Verlauf der Albuminurie und über den Einfluß der einzelnen Faktoren auf das Auftreten oder Verschwinden derselben oder auf ihre Größenschwankungen orientieren wollen. Es erscheint zwar selbstverständlich, daß wir Ursache und Wirkung nur dann exakt kontrollieren können, wenn wir beide im Zusammenhang beobachten und andere unkontrollierte Momente, welche die Resultate fälschen könnten, mit Sicherheit ausschließen. Deswegen ist bei der orthostatisch-lordotischen Albuminurie eine strenge und andauernde Kontrolle des Patienten, sowie vor allem eine Untersuchung des Harns in entsprechenden Einzelportionen notwendig. Will ich

mich z. B. orientieren, welchen Einfluß das Sitzen des Patienten auf die Albuminurie gehabt hat, so muß ich den Harn sowohl vor dem Sitzen als auch nach demselben untersuchen, ich muß aber auch bestimmt wissen, daß der Patient in der kritischen Zeit tatsächlich nur gesessen ist. Ich will hier ein Beispiel anführen, das als Illustration gelten soll. Bekanntlich tritt in einer gewöhnlichen sitzenden Haltung keine Albuminurie auf. Ich hatte nun einen Patienten (den 12 jährigen Sohn eines Kollegen) in Behandlung, der sehr musikalisch war und bei dem der Vater mit Sicherheit wissen wollte, ob bei dem Klavierspiel keine Albuminurie auftritt. Einige diesbezügliche Proben fielen in bezug auf die Albuminurie mehrere Male tatsächlich negativ aus, als er eines Tages nach dem Klavierspielen eine enorme Albuminurie zeigte. Erst nach langen Fragestellungen wurde endlich konstatiert, daß er einen Notenband auf einem hohen Kasten suchte und herabholte und sich dabei stark lordosieren mußte. Ein Kontrollversuch bestätigte dann diese Annahme vollständig.

In derselben exakten Weise müssen wir selbstverständlich vorgehen, wenn wir uns über das Einsetzen der Albuminurie oder über das Verschwinden derselben unter ganz bestimmten Bedingungen orientieren wollen. Bei den letztgenannten Versuchen (Schwinden der Albuminurie) ist jedoch noch folgendes wichtige Moment zu berücksichtigen. Die Albuminurie verschwindet selbstverständlich nicht plötzlich nach einer Horizontallagerung des Körpers, weil die Eiweißausscheidung in den Nieren noch eine kurze Zeit anhält, ferner benötigt der sezernierte Harn einige Zeit, um aus der Niere in die Blase zu gelangen. In dieser Weise wird ein albuminhaltiger Harn noch zu einer Zeit in der Blase gefunden, in der die Niere bereits einen eiweißfreien Harn sezerniert. Diese „Restalbuminurie“ wird sich auch nach längerer Zeit in der Blase vorfinden und in der ersten Harnportion, allerdings mit bereits eiweißfreiem Harn, verdünnt nachweisen lassen. Diese Restalbuminurie müssen wir demnach bei der Frage über das Verschwinden der Albuminurie berücksichtigen und die Harnuntersuchungen deswegen in rasch aufeinander folgenden Einzelportionen vornehmen. In dieser Weise werden wir nachweisen können, daß die Albuminurie unter Umständen schon in kürzester Zeit verschwindet, während bei einer bisher üblichen Versuchsanordnung die Albuminurie scheinbar noch 1 bis 2 Stunden bestehen bleibt. — Es ist demnach notwendig, zumindest die erste Harnportion so bald als möglich aus der Blase zu entfernen, um einer Täuschung durch die „Restalbuminurie“ zu entgehen.

Als ein weiteres wichtiges klinisches Merkmal der orthostatischen Albuminurie wurde bereits vorher der Mangel jedweder nephritischen Symptome hervorgehoben, insofern wir bei orthostatischen Individuen niemals Erscheinungen von seiten des Herzens beobachten können, da wir die etwa bestehenden leichten Herzvergrößerungen auf die charakteristischen juvenilen Herzveränderungen des kindlichen Alters zurückführen müssen (Cor juvenum); und wir ebensowenig die Anzeichen einer anatomischen Veränderung der Nieren im Harne nachweisen können.

Keineswegs dürfen wir aber vergessen, daß ein vorübergehender positiver Befund an renalen Elementen, insbesondere in der Form von hyalinen Zylindern nicht unbedingt für die Anwesenheit entzündlicher Prozesse in den Nieren spricht. Eine passagere Zylindrurie ist keineswegs an solche anatomische Veränderungen in den Nieren gebunden. Sie kann zweifellos auch bei intakten Nieren vorkommen, wie dies die Untersuchungen an gesunden Sportleuten schon bewiesen haben. Auch meine Beobachtungen bei orthostatischen und an gesunden Individuen haben gezeigt, daß zweifellos intakte Nieren vorübergehehend Zylinder ausscheiden können, wenn in den Nieren Zirkulationsstörungen höheren Grades auftreten.

Solange die orthostatische Albuminurie typisch orthostatisch verläuft, d. h. die Eiweißausscheidung prompt an die Körperhaltung gebunden ist, können wir an der Diagnose festhalten, wenngleich vorübergehende Zylindrurien zu beobachten sind. Alle Fälle mit einem scheinbaren orthostatischen Typus dagegen gehören überhaupt nicht in das Kapitel der orthostatischen Albuminurien, ganz gleichgültig, ob sie mit Zylindrurie oder ohne dieselbe einhergehen. Selbstverständlich kann auch ein orthostatisches Individuum eine akute oder chronische Nephritis aquirieren. Aber auch diese Nephritiden werden sich weit weniger sicher durch einen positiven Zylinderbefund (der ja bei verschiedenen Formen der Nephritis fehlen kann) dokumentieren als vielmehr durch den Umstand, daß die Albuminurie ihren charakteristischen Typus verliert. Sie wird nicht mehr durch den reinen Orthostatismus ausgezeichnet sein, sondern entweder konstant vorhanden sein oder in unregelmäßigen Schwankungen auftreten.

Ich habe manche Fälle gesehen, in denen auf Grund der positiven Zylinderbefunde von maßgebender ärztlicher Seite eine Nephritis angenommen wurde und in denen auf Grund einer exakten Untersuchung die Diagnose orthostatische Albuminurie trotzdem mit Sicherheit gestellt werden konnte. Diese Kinder verloren in einem entsprechenden Mieder auch sofort und definitiv ihre Albuminurie und fallweise Zylindrurie, von denen sie eine jahrelange Behandlung mit Bettruhe, Aufenthalt in Ägypten usw. nicht befreien konnte.

Ich habe endlich wiederholt Kinder gesehen, bei denen eine lange Spitalsbeobachtung auch den leisesten Verdacht einer Nephritis ausschließen ließ und bei denen trotzdem auf eine Kompression neben einer starken Albuminurie auch eine vorübergehende Zylindrurie nachzuweisen war. Unter diesen befand sich auch ein $2^1/_2$ jähriger Knabe, bei dem eine abgelaufene Nephritis sowohl anamnestisch als auch in Anbetracht des jugendlichen Alters ausgeschlossen werden konnte.

Die angeführten eigentümlichen klinischen Merkmale der orthostatischen Albuminurie drängen stets zur Beantwortung der Frage, welche Momente bei diesen Patienten in letzter Linie zu der charakteristischen Eiweißausscheidung führen.

Die Tatsache, daß die Veränderung der Körperstellung die auslösende Ursache der Albuminurie ist, läßt es nicht bezweifeln, daß in

diesem Momente die Grundursache der Albuminurie gelegen sein muß, selbst dann, wenn wir geneigt wären, daneben der Disposition oder anderen klinischen Merkmalen der Erkrankung eine gewisse Bedeutung einzuräumen.

Naheliegend war es demnach, jene Veränderungen zu suchen, die sich zwischen der horizontalen und aufrechten Körperhaltung finden, und die das Entstehen der Albuminurie erklären könnten. Hierbei kamen vor allem jene Blutdruckschwankungen in Betracht, die sich bei den orthostatischen Individuen in den verschiedenen Körperlagen ergeben können.

Ich habe neuerdings in einer großen Anzahl von Fällen solche Untersuchungen vorgenommen, dabei aber keinerlei durchgreifende Unterschiede gegenüber gesunden Kindern gesehen. Die Schwankungen, die der Blutdruck bei orthotischen Individuen aufweisen kann, waren einerseits unabhängig von einer Albuminurie, anderseits kamen Blutdruckschwankungen in ganz ähnlicher Weise auch bei normalen, nicht orthostatischen Kindern zur Beobachtung. Die Untersuchungen wurden durchweg mit dem Apparat von **Recklinghausen** vorgenommen.

a) Orthotische Kinder.

8^h früh	Bettruhe	Albuminurie	00	Blutdruck	120
10^h vorm.	außer Bett	„	$^1/_4$ Prom.	„	120
$^1/_2 11^h$ „	zu Bett	„	00	„	120
$^1/_2 12^h$ vorm.	zu Bett	Albuminurie	00	Blutdruck	120
$^1/_2 3^h$	außer Bett	„	+	„	130
3^h	gekniet	„	++	„	130
$^1/_2 4^h$	hochgelagert	„	00	„	130
9^h	Bettruhe	Albuminurie	00	Blutdruck	115—120
$^1/_2 10^h$	gekniet	„	++	„	120
$^1/_2 11^h$	zu Bett	„	00	„	120
$^1/_2 4^h$	auf	„	+ Sp.	„	155
9^h	Bettruhe			Blutdruck	120—125
$9^h 15'$	Kompr.	Albuminurie	++	„	120
$9^h 30'$	gelegen	„	++	„	120—125
$9^h 45'$	hochgelagert	„	+ Sp.	„	120
3^h	auf	„	Sp.	„	145—150
3^h	gekommen	Albuminurie	00	Blutdruck	130
$3^h 15'$	gekniet	„	++	„	130
$3^h 40'$	gelegen	„	00	„	130
Sch.					
	zu Bett	Albuminurie	00	Blutdruck	135
5′	Kompr.	„	1 Prom.	„	135
20′	hochgelagert	„	00	„	135
	zu Bett	Albuminurie	00	Blutdruck	135
5′	Kompr.	„	1 Prom.	„	135
30′	Beine hoch	„	Sp.	„	135

9^h	zu Bett	Albuminurie	00	Blutdruck	135
$9^h 15'$	gekniet	„	2 Prom.	„	135
$9^h 25'$	gelegen	„	1/2 „	„	135
$9^h 35'$	gelegen	„	00	„	135
$9^h 40'$	Kompr.	„	1/2 Prom.	„	135

9^h	zu Bett	Albuminurie	00		
5'	Kompr.	„	1 Prom.		
5'	hochgelagert	„	1 „	Blutdruck	135
5'	„	„	00		

9^h	zu Bett	Albuminurie	00	Blutdruck	135
3'	gekniet	„	2 Prom.	„	135
20'	auf	„	++*)	„	135
30'	„	„	00*)	„	135
3^h nachmitt.		„	00	„	135

b) Normale Kinder.

9^h	auf	Albuminurie	00	Blutdruck	135
15'	Kompr.	„	++	„	135—140
15'	auf	„	++		
30'	„	„	++	„	135
3^h nachmitt.		„	++	„	145

7^h abends		Albuminurie	++	Blutdruck	160
9^h am nächsten Tag		„	++**)	„	160
11^h „ „ „		„	00		
3^h „ „ „		„	00	„	135

9^h	zu Bett	Albuminurie	00	Blutdruck	130
2'	lordot. gest. Collaps	„	Sp.?	„	125

Wir sehen also oft hochgradige Albuminurien auftreten und verschwinden, ohne daß der Blutdruck dabei irgendwelche nennenswerte Schwankungen gezeigt hätte, andererseits bemerken wir dagegen einen Anstieg des Blutdrucks öfter im Laufe des Nachmittags, der aber unabhängig davon ist, ob dabei eine Albuminurie besteht oder fehlt. Nur in einem Falle konnte ich bei einer lang andauernden Albuminurie einen vorübergehenden hohen Blutdruck nachweisen, der auch noch am nächsten Tag anhielt und erst mit dem Verschwinden der Albuminurie zur Norm zurückgekehrt war.

Wir sind deswegen gezwungen, nach einem anderen Moment zu suchen, das mit einer aufrechten Körperhaltung regelmäßig einhergeht und deswegen in allen Fällen zur Erklärung der Albuminurie herangezogen werden kann.

Ich habe, wie bereits erwähnt, als Grundursache der Albuminurie eine pathologische Lordose der Lendenwirbelsäule angenommen.

Auf meine diesbezüglichen und bereits ausführlich publizierten Grundgedanken will ich in dieser Publikation nur so weit eingehen, als es zum Verständnis meiner neuen Untersuchungen notwendig ist und zur

*) Epithelialzylinder.

**) Eine andauernde Albuminurie von 10^h vormittags bis 7^h abends.

Widerlegung der von verschiedenen Seiten dagegen erhobenen Einwände erforderlich erscheint. Ich verweise im übrigen auf die im Jahre 1908 erschienene Arbeit über die „Lordotische Albuminurie", in der diese Fragen und Untersuchungsmethoden eingehend erörtert sind. Nachuntersuchungen an einer großen Anzahl von Patienten haben mir auch seither meine damaligen Ansichten vollständig bestätigt. Betonen will ich, daß sich unter diesen auch eine größere Anzahl solcher Fälle befand, die vorher einer eingehenden Untersuchung von anderer kompetenter Seite unterzogen wurden und mit der sicheren Diagnose „orthostatische Albuminurie" bezeichnet wurden. Es entfällt schon damit der wiederholt gemachte Vorwurf, daß ich in meinen Fällen vielleicht eine von der orthostatischen verschiedene Albuminurie beobachtet und beschrieben habe.

Ich bin auf Grund meiner Beobachtungen zu folgenden Schlußsätzen gekommen:

1. Die orthostatischen Individuen zeigen im aufrechten Stehen ausnahmslos eine von den normalen Individuen verschiedene Lordose der Lendenwirbelsäule. Dieselbe ist sowohl in der Form als in ihrer Intensität charakterisiert. Sie ist muldenförmig und tief. Ihr tiefster Punkt liegt in der Höhe des XII. Brustwirbels bis I. bis II. Lendenwirbels (Abb. 5, 7 bis 11).



Abb. 5. Lordotiker, 12 Jahre alt.



Abb. 6. Normaler Knabe, 12 Jahre alt.

In manchen Fällen kommt diese Lordose erst nach längerem Stehen zum Ausdruck; als Grund dafür habe ich angenommen, daß erst eine Ermüdung der Individuen während des Stehens eintreten muß, bevor durch ein Einsinken der Wirbelsäule die Lordose zustande kommt. Diese Lordose habe ich als Ermüdungslordose, die Albuminurie als Ermüdungsalbuminurie bezeichnet.

2. Bei normalen Individuen habe ich eine identische Lordose nur in den seltensten Fällen beobachten können.

Auf Grund dieser Beobachtungen habe ich den Schluß gezogen, daß die pathologische Lordose als die Ursache der Albuminurie anzusehen ist.

Auch das gehäufte Auftreten der Albuminurie in einem ganz bestimmten Lebensalter habe ich durch diese Beobachtung zu erklären versucht.

Die Messungen der Wirbelsäulekonfiguration bei Kindern in verschiedenen Lebensaltern haben gezeigt, daß das Kind in verschiedenen Lebensaltern eine ganz verschiedene Haltung einnimmt, die für das

jeweilige Alter geradezu als typisch gelten kann. Sobald das Kind sich aufrichtet und die ersten Schritte tut, ist seine Haltung vorerst eine ausgesprochen nach vorn gebeugte. Der Volksmund charakterisiert diese Art der Bewegung auch ganz richtig damit, daß er davon spricht, daß das Kind laufen lernt, d. h. das Kind geht vorerst nicht, sondern es läuft nach vorne gebeugt einher. Erst später erfolgt eine aufrechtere Haltung auch im Gehen und damit eine Streckung der Wirbelsäule. Doch ist dabei die Form und Haltung derselben ganz verschieden von jener der älteren Kinder und des erwachsenen Menschen. — Die Messungen der Wirbelsäule etwa bis zum Ende des 5. bis 6. Lebensjahres zeigen uns

Abb. 7. Lordotiker, 13 Jahre alt.



Abb. 8. Lordotisches Mädchen, 13 Jahre alt.



Abb. 9. Lordotisches Mädchen, 11 Jahre alt.

nämlich, daß die Wirbelsäule entweder gerade gestreckt erscheint oder daß vorerst eine Knickung an der unteren Lendenwirbelsäule erfolgt (Abb. 2, 4, 6). Meist später, etwa erst im 7. bis 9. Lebensjahre, erfolgt die wirkliche stramme Haltung des Kindes, die mit der für den erwachsenem Menschen charakteristischen Konfiguration der Wirbelsäule verbunden ist, und in dieser Zeit sehen wir auch die Lordose der Lendenwirbelsäule am schönsten und häufigsten ausgeprägt. (Abb. 1, 3, 10, 11. Abb. 11: In der Mitte eine Lordotikerin, zu den Seiten zwei normale Kinder).

Aus diesen physiologischen Momenten allein ist es erklärlich, daß die orthostatische Albuminurie (wenn sie tatsächlich durch die Lordose hervorgerufen wird) in den verschiedenen Lebensaltern verschiedenartig zur Geltung kommen muß. Nun zeigen die zahlreichen klinischen Erfahrungen tatsächlich, daß die orthostatische Albuminurie in den

ersten Lebensjahren außerordentlich selten zur Beobachtung kommt, daß sie dagegen gerade in jenem Lebensalter am häufigsten gefunden wird, in dem sich die charakteristische Lordose entwickelt und in den meisten Fällen zugleich ein rasches Wachstum des Körpers sich nachweisen läßt. Letzteren Umstand, insbesondere auch die relativ beträchtliche Schwere des in rascher Entwickelung befindlichen Oberkörpers und die relative Schwäche der Knochen, Muskel und der Bänder, habe ich zur Erklärung dafür herangezogen, daß sich die physiologische Lordose bei gewissen Individuen zu einer pathologischen umwandelt, die dann mit der Kräftigung des Körpers sich wieder zu einer normalen um gestalten kann. Dadurch könnten wir uns erklären, daß die orthostatische Albuminurie im späteren Lebensalter in den meisten Fällen wieder zu verschwinden pflegt.



Abb. 10. Normales Mädchen, 13 Jahre alt.

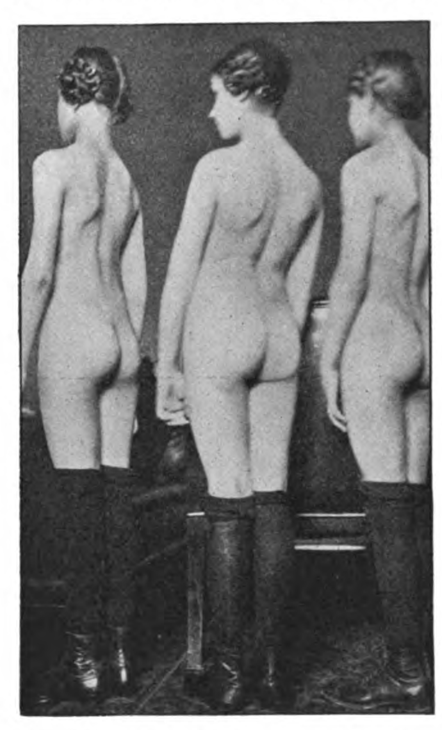


Abb. 11. Seitlich 2 normale Mädchen, 12 und 13 Jahre alt, in der Mitte ein lordotisches Mädchen, 13 Jahre alt.

Bleibt aber die Form der Lordose bestehen, so persistiert auch die Albuminurie. Bei Erwachsenen habe ich allerdings seltener eine so stark ausgeprägte Lordose gefunden, die mit jener der jugendlichen Individuen zu vergleichen wäre. Hingegen habe ich in 3 Fällen eine auffallende Knickung der Wirbelsäule zwischen dem letzten Brustwirbel und ersten Lendenwirbel oder zwischen dem I. und II. Lendenwirbel gefunden (Abb. 12).

Daß die Bandapparate der Wirbelsäule bei orthostatischen Individuen tatsächlich eine bedeutende Schlaffheit und Schwäche zeigen, läßt sich daraus schließen, daß es sich fast ausnahmslos um sehr flexible Individuen handelt, die Krümmungen der Wirbelsäule im Sinne einer Lordosierung einen sehr geringen Widerstand entgegensetzen.

Es erscheint vom Standpunkte der Entwickelungsgeschichte interessant, daß die in der orthostatisch-lordotischen Albuminurie sich äußernden Funktionsstörungen eines Organes mit der den Menschen charakterisierenden aufrechten Körperhaltung in Zusammenhang gebracht werden können. Die Haltung des jungen Kindes erinnert im Gehen und Stehen mehr oder weniger an die Haltung der hochentwickelten Affen, die tiefstehenden Menschenrassen hingegen zeigen in einer aufrechten Körperhaltung eine stark ausgeprägte Lordose (Abbildungen der Australneger nach Klaatsch), die an die Lordose orthostatisch-lordotischer Individuen erinnert. Es erscheint demnach nicht unmöglich, daß die aufrechte Haltung einst mit einer pathologischen lordotischen Haltung verbunden war, bis sie durch Anpassung der Muskel- und Bänderapparate bei den höchstentwickelten Menschenrassen zu einer „physiologischen“ wurde. Das lordotische Individuum wäre demnach als eine meist zeitlich begrenzte Zwischenstufe, etwa als ein Rückschlag in eine frühere Entwickelungsperiode der Menschheit anzusehen, das in der pathologischen Haltung noch atavistische Merkmale seiner Abstammung an sich trägt. Wir könnten etwa annehmen, daß nicht jedes Individuum die Fähigkeit besitzt, jene statischen Veränderungen, die durch die aufrechte Körperhaltung bedingt sind und die das Menschengeschlecht durch viele Generationen in einer unendlich langen Zeit durchgemacht hat, um sich von dem „Vierfüßer“ oder, besser gesagt, von dem „Vierhänder“ zu dem aufrechten Menschen zu entwickeln; daß also nicht jedes Einzelindividuum die Fähigkeit besitzt, dieselbe Entwickelung an sich selbst in einer unendlich kurzen Zeitspanne ohne Störungen durchzumachen, um sich dadurch von dem kriechenden Kinde bis zu einem aufrechtgerichteten Individuum zu entwickeln. — Dabei können gewiß angeborene Disposition und Minderwertigkeit eine gewisse Rolle spielen, woraus wir uns das familiäre Auftreten der Albuminurie erklären könnten. Diese Minderwertigkeit würde sich aber bloß auf die Unfähigkeit in bezug auf die Haltung beziehen, keineswegs müssen wir dabei eine bestimmte Organminderwertigkeit bei diesen Individuen voraussetzen, nachdem es, wie ich gezeigt habe, in den meisten Fällen gelingt, auch normale Kinder albuminurisch zu machen, wenn wir bei ihnen die spontane Lordose vermittelst einer künstlichen Konfiguration ihrer Wirbelsäule zu einer Lordose der Orthostaten umwandeln.

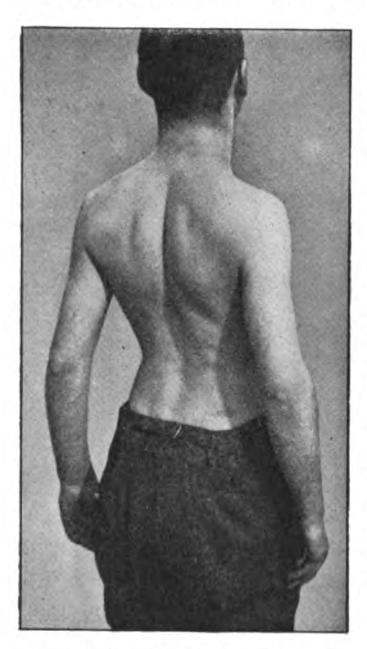


Abb. 12. Lordotiker, 32 Jahre alt.

3. Ich habe durch meine Versuche bewiesen, daß bei den ortho-

statischen Individuen das Aufrichten aus einer horizontalen Körperlage in eine aufrechte Körperstellung, d. h. der „Orthostatismus" keineswegs unbedingt notwendig ist zum Einsetzen der Albuminurie, indem es gelingt, bei diesen Individuen auch im Liegen eine Albuminurie zu provozieren, wenn man bei ihnen eine Lordose erzeugt, die in der Form der orthostatischen Lordose entspricht. Daß jedoch eine wirksame Liegelordose in der Intensität größer sein muß als eine entsprechende orthostatische Lordose, habe ich durch physikalische Gründe zu erklären versucht (Fehlen des hydrostatischen Druckes im Liegen; Abb. 13).

4. Die Lordose und die dadurch bedingten Zirkulationsstörungen in der Niere sind die alleinige Ursache der Albuminurie, keineswegs spielen lokale Ursachen in der Niere (entzündliche oder degenerative

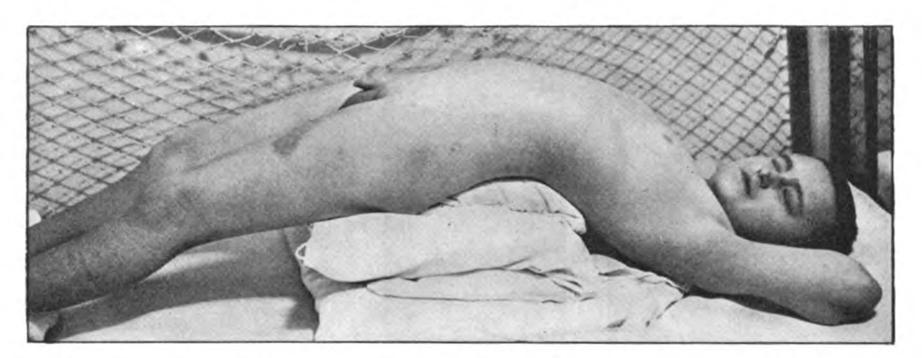


Abb. 13. Lordotische Albuminurie im Liegen bei einem 12jährigen Knaben.

Prozesse, angeborene Minderwertigkeit) eine ursächliche oder disponierende Rolle bei diesen Individuen. Ich habe diese Annahme dadurch beweisen können, daß es in einer großen Anzahl von Fällen gelingt, bei normalen, d. h. nicht orthostatischen Individuen im aufrechten Stehen eine Albuminurie zu provozieren, wenn man bei ihnen eine den orthostatischen Individuen entsprechende Lordose erzeugt. Zu diesem Zwecke wurde die Wirbelsäule normaler Kinder im Stehen nach einem Holzschema modelliert, welches nach der lordotischen Wirbelsäule orthostatischer Kinder desselben Alters resp. derselben Größe nachgebildet war. — Ein negatives Resultat wurde fast ausnahmslos nur in jenen Fällen gefunden, bei denen die Wirbelsäule einen starken Widerstand gegen derlei Modellierungen zeigte, so daß sich eine entsprechende Konfiguration der Wirbelsäule technisch nicht ausführen ließ.

Eine kurze Besprechung verdient die bereits früher erwähnte Tatsache, daß orthostatische Individuen in einer andauernden Bewegung keine oder eine nur sehr geringe Albuminurie zeigen. Im Gehen, Laufen, Treppensteigen erscheint dies selbstverständlich, weil die Wirbelsäule eine gestreckte oder gar kyphotische Haltung zeigt, aber auch bei Bewegungen, bei denen scheinbar eine starke Lordose vorhanden ist, wie etwa beim Gehen treppabwärts oder beim Abstieg auf einer schiefen Ebene oder

von einem Berg sehen wir in der Regel keine Albuminurie auftreten. Auch dieser Umstand wird durch die Konfiguration der Wirbelsäule plausibel, denn das Individuum geht dabei nicht lordotisch im Sinne der vielerwähnten pathologischen Lordose, sondern mit einem deutlichen Abbiegen der Wirbelsäule in dem unteren Lendenabschnitt, womit dann, im Gegensatz zur Haltung in einer pathologischen Lordose, auch ein Rückwärtshängen des Oberkörpers verbunden ist (Abb. 14, 15). Aber auch im lordotischen Stehen kann man die Albuminurie verhindern, wenn man die Wirbelsäule um eine vertikale Achse konstant dreht oder in kurzen Intervallen immer wieder streckt.

Die letzten Beobachtungen lassen sich ganz gut durch die Annahme einer durch die Lordose bedingten Zirkulationsstörung erklären. Bei einem konstanten Druck auf den Vorderarm z. B. sehen wir in kürzester Zeit eine Schwellung der Venen am Handrücken auftreten, während dieselbe fehlt, wenn man den Druck in kurzen Intervallen immer wieder wiederholt. (Die Stauung in den Venen wird dabei bei herabhängendem Arme viel deutlicher zum Ausdruck kommen als bei horizontal ausgestrecktem oder gar erhobenem Arm, woraus sich vielleicht auch die verschiedene Wirkung derselben Lordose im aufrechten Stehen und im Liegen sowie in einer Lage kopfabwärts erklären würde.)





Abb. 14. Abb. 15.
Unwirksame Lordose (ohne Albuminurie) bei einem Lordotiker (siehe Fig. 7) im Knien und beim Abstieg von einer Leiter.

5. Als ein entscheidendes Kriterium habe ich die Tatsache angeführt, daß bei dem orthostatischen Individuum eine Albuminurie in einer orthostatischen Körperstellung regelmäßig zu vermissen ist, wenn man dabei das Auftreten einer pathologischen Lordose verhindert. Ich habe zu diesem Zweck vorerst ein Gipsmieder verwendet, das dem orthostatischen Individuum in einer leicht kyphotischen Körperhaltung angelegt wurde, später dazu ein Zugband benützt, das von einem Beckengürtel über der Brust zu einer Halskrawatte führte. Dadurch habe ich ein Lordosieren der Kinder im aufrechten Stehen dauernd verhindern können und damit tatsächlich das Auftreten einer Albuminurie dauernd hintangehalten. Später habe ich zu diesem Zwecke ein eigenes Mieder konstruiert, in dem das Kind vollkommen aufrecht sich bewegen kann und trotzdem dauernd ohne Albuminurie bleibt. Eine kurzdauernde, d. h. für die Zeit des Versuches geltende Verhinderung der Albuminurie habe ich dadurch erzielt, daß ich das orthostatische Individuum be-

auftragte, mit gerade gestreckter Wirbelsäule vollständig frei und aufrecht zu stehen. In der allerletzten Zeit habe ich den Versuch in der Weise modifiziert, daß ich das eine Bein, im Hüftgelenk und Kniegelenk rechtwinklig gebeugt, mit dem Fuß auf eine Unterlage aufsetzte. Bei dieser Haltung des einen Beines sehen wir, daß der Patient seine Wirbelsäule sofort streckt. In dieser Haltung, die als vollständig frei zu bezeichnen ist, vermag der Patient ungehindert durch eine beliebige Zeit ohne Albuminurie zu stehen. — Spätere Untersuchungen haben sogar die wichtige Tatsache ergeben, daß eine vorhergegangene Albuminurie in einer korrigierten Körperhaltung zum Schwinden gebracht werden kann, daß sich der Patient demnach dabei unter ähnlichen Bedingungen befindet, als wenn er eine horizontale Lage einnehmen würde (Abb. 16 bis 25).

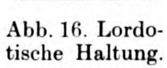



Abb. 16. Lordotische Haltung.

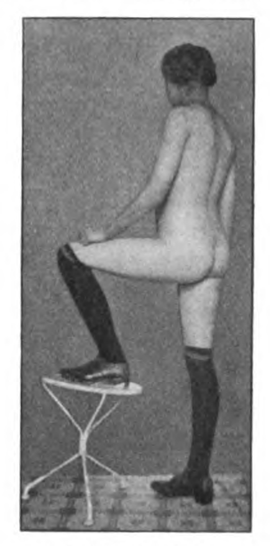


Abb. 17. Korrigierte Haltung.

In allen angeführten Versuchen bleibt der Patient demnach nur so lange eiweißfrei, als er die entsprechend korrigierte Haltung einnimmt. Dagegen tritt die Albuminurie sofort in Erscheinung, wenn der Patient diese Haltung aufgibt und seine gewohnte lordotische Haltung einnimmt.

Aus diesen Beobachtungen habe ich den Schluß gezogen, daß bei orthostatischen Individuen die Lordose das auslösende Moment der Albuminurie ist. Es gelingt doch, wie erwähnt, in der einfachsten Weise, ein orthostatisches Individuum im aufrechten Stehen zu einem normalen Individuum umzuändern, es gelingt umgekehrt, es auch im Liegen albuminurisch zu machen, ebenso wie es in den meisten Fällen gelingt, ein normales Individuum zu einem orthostatischen Individuum umzumodeln.



Abb. 18. Lordotische Haltung.



Abb. 19. Korrigierte Haltung.

In der erwähnten Versuchsanordnung trifft der Einwand

Pollitzers insofern gewiß nicht zu, „daß in der korrigierten Haltung etwa nicht ein Übergang von der passiven, innervationslosen Rückenlage in eine aktive mit allen möglichen Konsequenzen verbundene, wirklich aufrechte Haltung verknüpft“ wäre, oder „daß man den Patienten zwar zum Aufstehen bringt, ohne daß er eine aufrechte Haltung einnimmt“. — Meine Versuche gelingen selbstverständiich auch dann, wenn man den Patienten in der angegebenen Weise sich von der passiven Rückenlage erheben läßt; daß anderseits die Haltung als eine freie angesehen werden muß, ist selbstverständlich. — Alle diese Haltungen sind doch zweifellos aufrechte Haltungen, sie vermögen aber trotzdem den „Orthostatismus“ nicht auszulösen aus dem einzigen Grunde, weil bei ihnen die pathologische Lordose fehlt. Diese aber kann man gewiß aus dem



Abb. 20. Lordose im Knieen.



Abb. 21. Korrektur im aufrechten Knieen.



Abb. 22. Korrektur im Knieen.

Mechanismus der aufrechten Körperhaltung herauslösen, ohne sonst die gesamten Bedingungen des „Orthostatismus“ irgendwie zu verändern. — Zwischen der passiven Haltung im Knien in hockender Stellung und der korrigierten aufrechten Körperhaltung einerseits ist doch sicher physiologisch und physikalisch statisch ein viel größerer Unterschied als zwischen der letzteren Haltung und dem lordotischen Stehen anderseits, und trotzdem sehen wir bei den ersteren zwei Haltungen keine Albuminurie auftreten. Nur in der lordotischen Haltung, in der der Körper des Patienten statisch in bezug auf Gleichgewicht, Innervation und dadurch bedingten Reflexe kaum eine Veränderung gegenüber der korrigierten Haltung aufweist, sehen wir eine Albuminurie einsetzen. In den ersten drei Haltungen fehlt eben die Lordose, sie wird erst in der letzten Haltung sichtbar, und gerade in diesem Moment setzt bei dem Patienten, der seinen Standort gar nicht geändert hat, auch die Albuminurie ein, wobei Änderungen in den „Reflexerscheinungen“, wie Blut-

drucksteigerung, erhöhte Pulsfrequenz usw., vollständig fehlen. — Treten letztere aber mitunter auf, so sind sie mit der Albuminurie direkt gewiß nicht in Zusammenhang zu bringen, da sie auch bei normalen Individuen auftreten können. So habe ich auch die schwersten Reflexstörungen, wie Erbrechen, Kollaps und Ohnmachtsanfälle, bei ganz gleichen Versuchsanordnungen auch bei normalen Individuen gesehen, trotzdem nicht die Spur einer Albuminurie nachweisbar war. Das sind nervöse Erscheinungen in einem vielleicht nervös veranlagten Individuum, die mit dem „Orthostatismus“ im Sinne der „orthostatischen Albuminurie“ nichts zu tun haben.

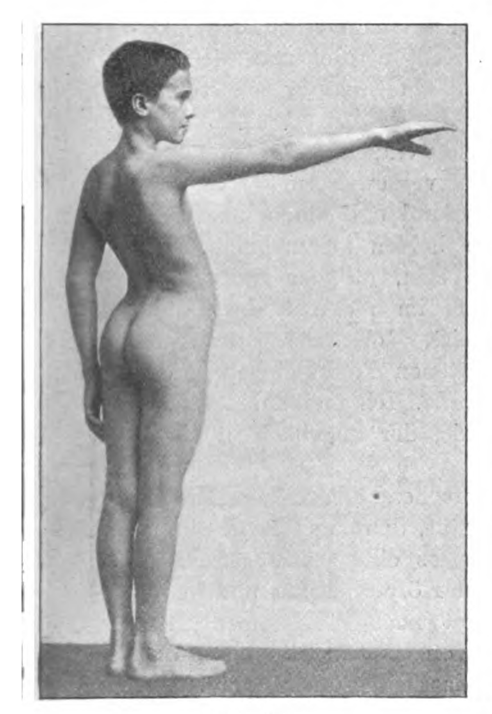


Abb. 23.
Lordotische Haltung.



Abb. 24.
Korrigierte Haltung.



Abb. 25.
Korrigierte Haltung.

Der Orthostatismus in bezug auf die Albuminurie ist also nicht regelmäßig mit diesen Reflexsymptomen, sondern mit der Lordose verbunden, weswegen ich auch die Bezeichnung „lordotische Albuminurie“ vorgeschlagen habe.

Auf die Einwände, die von verschiedenen Seiten gegen diese Ansichten gemacht wurden, will ich bloß so weit eingehen, als es zur Klarstellung tatsächlich vorhandener Differenzen in den Beobachtungsresultaten notwendig ist.

Anstatt der bisherigen, auf theoretischen Grundlagen aufgebauten und daher schwer kontrollierbaren Erklärungen habe ich ein ätiologisches Moment angegeben, das sichtbar, jederzeit kontrollierbar ist und das sich durch die einfachste physikalische Versuchsanordnung klären läßt.

Durch diese einfache Versuchsanordnung ist uns die Möglichkeit gegeben, über das Wesen der orthostatischen Albuminurie Klarheit zu schaffen. Wenn dies bisher trotzdem nicht geschehen ist, so liegt dies meines Erachtens weniger in dem Wesen der Sache selbst, als vielmehr in mißverständigen Auffassungen der Dinge und in manchen Fällen in einer unrichtigen Versuchsanordnung bei den Untersuchungen.

Ich habe in meiner ersten Publikation und bei Gelegenheit mehrerer Diskussionen betont, daß die Versuche in einer ganz bestimmten Weise durchgeführt werden müssen und darauf auch bei anderer Gelegenheit in früheren Zeiten hingewiesen. Die Fehler, die bei den Untersuchungen gemacht wurden, haben es zum großen Teil verschuldet, daß die Ursache der Albuminurie bisher nicht klargestellt wurde, und sie sind auch jetzt in vielen Fällen der Grund, daß bei den Versuchen verschiedene Resultate sichtbar werden.

Vor allem ist es, wie bereits erwähnt, notwendig, in dem Endeffekt sich jederzeit von Ursache und Wirkung zu vergewissern. — Es geht z. B. nicht an, bei einem positiven Eiweißbefund und einem negativen Lordosenbefund ein Mißverhältnis zwischen beiden anzunehmen. Die Albuminurie kann zu einer Zeit entstanden sein, als das Individuum tatsächlich lordotisch war, während es sich im Moment der Untersuchung als scheinbar nicht lordotisch erweist. Ich möchte deswegen gleich an dieser Stelle auf den meist bestrittenen Punkt eingehen, der von mehreren Seiten gegen mich erhoben wurde. Ich meine den Mangel einer Lordose bei orthostatischer Albuminurie, der angeblich in vielen Fällen beobachtet wurde.

Eine einmalige Untersuchung eines entsprechend entkleideten Kindes gibt in der Regel ein ganz unrichtiges Resultat, denn das Kind nimmt bei der ersten Untersuchung fast ausnahmslos eine gezwungene Haltung an, die in vielen Fällen seine wirkliche Körperhaltung und damit die Lordose maskieren kann. Dazu kommt noch ein Moment, das zwar unbedeutend erscheint, aber trotzdem von großem Einfluß auf den Befund sein kann. Wenn man nämlich das Kind mit entsprechend entblößtem Oberkörper betrachtet, so sieht man, daß das Kind aus Schamhaftigkeit seine gelockerten Kleider in der Regel krampfhaft vorne zusammenhält und dadurch eine Zwangsstellung einnimmt. Erst wenn die Kleider festgebunden werden, sehen wir eine „normale“ Haltung eintreten. Ich habe diesbezüglich einige Kontrollen in der Weise ausgeführt, daß ich bei den Kindern durch Abtasten des Rückens durch die Kleider die Wirbelsäule auf ihre Lordose prüfte.

Ich fand dabei häufig eine typische muldenförmige Einsenkung der Lendenwirbelsäule, ich fand auch eine Albuminurie; wenn ich aber anschließend daran eine Inspektion der Wirbelsäule bei entblößtem Oberkörper vornahm, so war an derselben öfter keine Lordose nachweisbar. Erst unter den entsprechenden Kautelen oder nach einer wiederholten Untersuchung war eine Lordose mit Sicherheit nachweisbar.

Man muß dabei noch in Betracht ziehen, daß es sich gerade bei Orthostaten um sehr flexible, dabei oft nervöse Kinder handelt, die ihre

Haltung gewiß in vielen Fällen sehr leicht ändern können. Aus diesem Grunde habe ich für die rasche Entscheidung die aufrecht kniende Körperhaltung angegeben, weil in dieser Haltung die Lordose am sichersten ihre typische Konfiguration behält und das Kind dabei zugleich örtlich fixiert erscheint. Auch bei diesem Versuch werden häufig Fehler gemacht, indem das Kind dabei statt einer Lordose eine Knickung in den unteren Lendensegmenten provoziert, wobei natürlich niemals eine Albuminurie auftritt (siehe Abb. 14). Auch das einfache Kommando: „Gerade stehen“ ohne andauernde Kontrolle der Haltung genügt keinesfalls zur Ausführung eines exakten Versuches.

Erst wenn man alle diese Momente in Betracht gezogen hat und zugleich eine Messung der Wirbelsäule vornimmt, kann man über die Anwesenheit oder den Mangel einer pathologischen Lordose entscheiden. Man muß sich aber auch davon überzeugen, ob in der beobachteten resp. gemessenen Haltung eine Albuminurie auftritt. — Zu diesem Zwecke muß der Harn in Einzelportionen und in kurzen Zeitintervallen untersucht werden. Es genügt nicht, sich bei bestimmten Versuchen etwa erst in $^1/_2$ bis 1stündigen Zeitintervallen, von der Anwesenheit oder Abwesenheit der Albuminurie zu überzeugen. Das orthostatische Individuum vermag ebensowenig wie ein normaler Mensch $^1/_2$ Stunde lordotisch oder korrigiert zu stehen, und ebensowenig kann sich der Beobachter durch diese Zeit andauernd von der Konfiguration der Wirbelsäule überzeugen.

Eine lange Dauer des Versuches ist auch keineswegs notwendig. Die Albuminurie tritt mit einer solchen Promptheit schon nach kurzer Zeit auf, daß die Versuche sich in kurzen Zeitintervallen aneinanderreihen können. Ich gehe deswegen in der folgenden Weise vor, um die Diagnose einer orthostatisch-lordotischer Albuminurie stellen zu können, wobei sich aus dieser Versuchsanordnung neben den praktischen Resultaten zugleich auch interessante theoretische Befunde ergeben.

Vor allem ist es unbedingt notwendig, daß der Harn des Patienten zu Beginn der Untersuchung vollständig eiweißfrei ist. Denn nur das prompte Einsetzen der Albuminurie unter bestimmten Verhältnissen ist ein sicheres Kriterium der orthostatischen Albuminurie, während Schwankungen der Albuminurie von anderen, manchmal unkontrollierbaren Faktoren abhängen können (Flüssigkeitsaufnahme). Nachdem die Patienten in manchen Fällen im Morgenharn noch als Rest der vorhergegangenen Abendalbuminurie eine Spur von Eiweiß nachweisen lassen, so läßt man den Patienten am Abend vor dem Versuch, etwas früher zu Bett gehen und nach 1- bis 2stündiger Bettruhe urinieren. Bevor wir den Patienten der Untersuchung unterziehen, muß der Harn aus der Blase vollständig entleert und auf Eiweiß untersucht werden. Nun erhebt sich der Patient in der Weise aus dem Bette, daß dabei vorerst jedes Lordosieren absolut verhindert wird. Dann erhebt er ein Bein in der entsprechenden Weise und stellt es auf einen bereitstehenden Stuhl. In dieser Weise läßt man ihn mit nacktem Oberkörper vollständig aufrecht und frei stehen. Nach etwa 10 Minuten wird der Harn im Sitzen

oder mit vorgebeugtem Oberkörper entleert. Diese Harnportion muß vollständig eiweißfrei sein. Darauf läßt man den Patienten 3 bis 5 Minuten (länger ist keinesfalls notwendig) in einer strammen militärischen Haltung stehen oder noch besser aufrecht knien. Die gleich oder bald darauf entleerte Harnportion, die meist schon durch ein geringes Quantum auffällt, enthält dagegen reichlich Eiweiß, und zwar sowohl den essigsäurefällbaren Körper als auch Serumalbumin. Nur in ganz vereinzelten Fällen ist die Harnportion knapp nach einem sehr kurzdauernden Lordoseversuch noch frei von Eiweiß, während die nächste Harnportion, die nach weiteren 3 bis 5 Minuten entleert wird, sich als eiweißhaltig erweist. Der Grund dafür ist in den meisten Fällen in der willkürlichen oder unwillkürlichen Harnretention in der Blase zu erklären, es ist auch möglich, daß es auf der Höhe des Insults zu einer fast vollständigen Anurie gekommen ist, wie man sich davon durch Ureterenkatheterismus oder am Tierversuch überzeugen kann.

Bei dieser Versuchsanordnung ist auf das exakteste der Beweis erbracht, daß der Patient so lange eiweißfrei bleibt, als in einer aufrechten Körperhaltung eine Lordose vermieden wird und daß die Albuminurie jedesmal erst in dem Momente auftritt, in dem die Lordose bei dem Patienten in Aktion tritt. Man kann sich aber von der Wirksamkeit der Lordose in einer weiteren Versuchsanordnung, die man den erwähnten Versuchen anschließt, noch in einer anderen Weise überzeugen. Läßt man nämlich den Patienten, nachdem er nach dem aufrechten Stehen seinen eiweißhaltigen Harn entleert hat, sofort wieder die korrigierte Haltung einnehmen und kontrolliert darauf den Harn in Einzelportionen in Zeitintervallen von 5 bis 10 Minuten (wobei man selbstverständlich während des Versuchs und ganz besonders bei der Harnentleerung jedes Lordosieren strengstens vermeiden muß), so sieht man schon in der ersten Harnportion eine deutliche Abnahme der Albuminurie eintreten, der später eine weitere Abnahme folgt, so daß der Harn der 2. bis 3. Portion (nach 15 bis 20 Minuten) wieder vollständig frei von Eiweiß ist; mitunter ist nach dieser Zeit noch eine Essigsäurefällung nachweisbar. Auf diese Weise konnte ich erhebliche Albuminurien ($^1/_2$ bis 2 Promille) bei Vermeidung einer Lordose auch im aufrechten Stehen rasch zum Schwinden bringen, d. h. es war das orthostatische Individuum in der korrigierten Haltung unter gleichen Bedingungen, als ob es in dieser Zeit zu Bett gelegen wäre und eine passive Rückenlage eingenommen hätte. Ließ ich den Patienten, nachdem sein Harn in dieser Weise eiweißfrei wurde, den erhobenen Fuß neuerlich auf den Boden stellen, wobei er sofort eine lordotische Haltung einzunehmen gezwungen war, so trat prompt eine neuerliche Albuminurie auf. Auf diese Weise kann man bei solchen Individuen wiederholte Albuminurien hervorrufen, die man ihnen zwischendurch in einer aufrechten Körperstellung immer wieder nehmen kann. Unter solchen Versuchskautelen läßt sich die Diagnose orthostatische Albuminurie rasch stellen und dabei zugleich auch die Wirksamkeit der Lordose in jedem einzelnen Falle auf das bestimmteste sicherstellen.

Die Gegenargumente, die auf den zweiten Teil meiner Versuche bezüglich der künstlichen Lordosierung in horizontaler Lage gemacht wurden, sind derzeit mannigfaltiger Natur. Ein Teil der Autoren hatte dabei positive Resultate; sie wollen aber diese Albuminurien in ihrem Wesen als eine „Albuminuria provocata“ von den orthostatischen Albuminurien trennen. — Es erscheint mir nicht recht verständlich, warum dieselbe Ursache bei demselben Individuum verschiedene Wirkungen auslösen sollte und sich bei gleichem klinischen Bilde auch klinisch verschieden verhalten sollte! Daß sich auch die künstlich provozierte Albuminurie normaler Kinder und die orthostatische Albuminurie bis in das kleinste Detail identisch verhalten, werden wir später sehen. Im Gegensatz zu diesen Einwänden hat Pollitzer wieder betont, daß die Lordosierungsversuche im Liegen in den seltensten Fällen ein positives Resultat ergeben, so daß der Lordose nur in Ausnahmefällen und auch in diesen nur in geringem Maße eine Bedeutung zukommen kann.

Wir sehen also, daß ein Teil der Autoren auf Grund ihrer positiven Befunde die orthostatische Albuminurie von der lordotischen trennen will, ein anderer Teil hingegen bei derselben Versuchsanordnung auf Grund eines negativen Resultates der Lordose überhaupt eine nur geringe und nebensächliche Rolle bei dem Zustandekommen der Albuminurie einräumt.

Indem ich damit den pathologisch-anatomischen Teil der Frage verlasse und mich den pathologisch-physiologischen Fragen zuwende, so betrete ich damit das Gebiet, dessen Erforschung bisher zum größten Teil auf theoretischer Grundlage basiert. — Wie schon aus den kurzen Literaturangaben zu ersehen war, wurde das Entstehen der Albuminurie vorwiegend durch funktionelle Momente zu erklären versucht. — Ich habe demgegenüber die mechanische Theorie hervorgehoben. Ich will die nervöse Theorie keineswegs vollständig negieren, indem ich nervösen Momenten bei einer entsprechenden Lordose einen Einfluß, insbesondere auf die Intensität der Albuminurie, einzuräumen geneigt bin*). Doch läßt sich meine Ansicht trotzdem nicht von der Hand weisen, daß die durch die Lordose bewirkten mechanischen Zirkulationsstörungen allein die Albuminurie provozieren können.

Der wichtigste Teil der Ätiologie bezieht sich auf die Frage, ob das auslösende Moment imstande ist, auch in organisch vollständig gesunden Nieren eine Albuminurie zu provozieren oder ob dieselben erst durch degenerative oder gar entzündliche Veränderungen dazu disponiert sein müssen.

Nachdem diese Frage von einer eminenten praktischen Bedeutung ist, indem sie in die Klinik dieser Erkrankung mit allen ihren Folgen in bezug auf Prognose und Therapie eingreift, will ich mich mit ihr etwas eingehender beschäftigen, um so mehr, als sich auch die letzterschienene zusammenfassende Arbeit Pollitzers über die orthostatische Albuminurie mit diesem Punkt eingehend beschäftigt.

*) Wie dies insbesondere Chwostek und Steyskal sowie in der letzten Zeit die Untersuchungen Hamburgers und Dietls gezeigt haben.

Pollitzer nimmt neben dem reinen neurotischen Typus einen Typus an, bei dem läsionelle Veränderungen die Niere albuminophil, d. h. zur Zeit des Orthostatismus zu einer Albuminurie disponiert machen.

Nach Pollitzers Ansicht ist „die Anzahl der Orthotiker, von denen wir auch heute annehmen müssen, daß bei ihnen keinerlei Anhaltspunkt für eine läsionelle Veränderung zu finden sei, von Jahr zu Jahr kleiner geworden. Denn unter anderen haben uns auch Fälle der neurotischen Form bei mehrjähriger Beobachtung eines Besseren belehrt."

Aus diesem Ausspruch lassen sich zweierlei praktisch wichtige Schlüsse ziehen. Vor allem die Tatsache, daß der größte Teil der orthostatischen Albuminurien eine läsionelle Veränderung in den Nieren nachweisen läßt und daß selbst rein neurotische, d. h. funktionelle Formen entweder von vornherein läsionell sind oder im Laufe der Jahre zu solchen sich ausbilden. Wenn diese Anschauung auf Richtigkeit beruht, so müßte man für den größten Teil der Fälle eine rein funktionelle Basis ablehnen und dafür eine läsionelle Grundlage annehmen.

Pollitzer begründet seine Ansicht durch zwei Hauptargumente, die sich kurz in folgendem zusammenfassen lassen:

1. Bei genauer Anamnese und exakter Inspektion des Rachenraumes lassen sich in der Mehrzahl der Fälle Anhaltspunkte dafür finden, daß die orthostatischen Individuen an chronischen Tonsillitiden leiden, die zu häufigen Rezidiven in Form von Anginen Anlaß geben, wobei zu bemerken ist, daß diese Attacken insbesondere vom 5. bis 9. Lebensjahr bestanden und erst nach dem Abschluß der Pubertät sistierten. Diese Neigung zu chronischen Tonsillitiden führt Pollitzer auf eine Insuffizienz des lymphatischen Rachenringes zurück. In manchen Fällen läßt zwar nach seiner Angabe die diesbezügliche Anamnese im Stich, doch zeigt die Inspektion der Tonsillen deutliche chronische Veränderungen, die im Sinne einer chronischen Tonsillitis aufzufassen sind (Hypertrophie, erweiterte Lakunen und Krypten, öfter Pfröpfe).

In anderen Fällen ist sowohl die Anamnese negativ und auch der objektive Befund läßt die Erscheinungen einer deutlichen Insuffizienz des lymphatischen Apparates vermissen. In solchen Fällen zeigt aber die Familienanamnese oder die Untersuchung der Familienmitglieder, daß mehrere derselben die Erscheinungen einer Insuffizienz nachweisen lassen, so daß auch in dem negativen Falle der Verdacht nicht von der Hand zu weisen ist, daß die lymphatische Insuffizienz auch bei diesem bestehen könnte, die zwar zu keinen gröberen Konsequenzen geführt hat, trotzdem aber die Ursache der Albuminophilie bilden könnte.

Bestärkt wurde Pollitzer in seiner Ansicht durch die Beobachtung, daß Fälle, die sich durch Jahre als rein neurotisch erwiesen haben, zum Schluß durch flüchtige Anginen, Temperatursteigerungen als in die Gruppe der „lymphatischen Insuffizienz" gehörig erkannt wurden. „Derlei Beobachtungen, die sich nicht so selten finden, rücken den Verdacht immer näher, daß schließlich an dem Grundelement aller orthostatischen Albuminurien eine Insuffizienz des lymphatischen Apparates beteiligt sein könnte."

Diese Insuffizienz des lymphatischen Apparates des Rachenringes, insbesondere des exponiertesten Teiles desselben, der Tonsillen, ist jedoch nicht bloß die Ursache der Albuminophilie dieser Individuen, welche dadurch auf den orthostatischen Reiz mit der orthostatischen Albuminurie antworten, sondern sie führt durch den bekannten Konnex zwischen Tonsille und Niere in ihrer weiteren Konsequenz zu einer läsionellen Veränderung in den Nieren.

Die läsionellen Veränderungen in der Niere lassen sich nach Pollitzer durch den Harnbefund auf verschiedene Weise nachweisen. Vor allem spricht dafür eine starke resp. dauernde Vermehrung der Chondroitsäure, die sich in der Chondroiturie äußert und durch den Zusatz von Serumeiweiß in einen entsprechend angesäuerten eiweißfreien Harn des orthostatischen Individuums chemisch nachweisen läßt. Zweitens ist die läsionelle Veränderung durch die „spezifische Diurese" charakterisiert. Während der normale Mensch im Stehen neben der Oligurie zugleich eine vermehrte Konzentration des Harnes aufweist, ist bei einem nephritischen Individuum neben der Oligurie nur eine wenig erhöhte Konzentration des Harnes zu finden. In letzterem Sinne verhält sich die größte Zahl der orthostatischen Individuen. Pollitzer konnte den Beweis liefern, daß auch scheinbar rein neurotische Fälle auf Grund der spezifischen Diurese sich als läsionelle Formen erwiesen. Er konnte umgekehrt auch zeigen, daß läsionelle Fälle nach 4 bis 6 Wochen Bettruhe in rein neurotische Formen übergingen, indem die spezifische Diurese ihren Charakter änderte und jener eines normalen Menschen gleich wurde.

Pollitzer faßt deswegen seine Schlußsätze in bezug auf das Wesen der Albuminurie in der folgenden Weise zusammen:

„Dem Individuum wird", so sagt er, „nach dem 5. Lebensjahre, aus der mehr oder minder sorgfältigen Hegung der Kinderstube in das öffentliche Leben hinausgelassen, ein Kampf mit dem Tuberkelbacillus und mit Kokkeninfektionen aufgezwungen. Der Ausdruck des Kampfes mit letzteren erscheint der hohe Prozentsatz von Individuen, die um die Pubertätszeit irgendeine Form der Albuminurie zeigen." Diesen Zustand, der an sich noch keine Krankheit ist, sondern eine verringerte Resistenz bedeutet, möchte er im allgemeinen als Ren juvenum bezeichnen. Diese Albuminophilie wird in manchen Fällen durch Hinzutreten einer statischen Neurose erst zur orthostatischen Albuminurie (neurotische Form) oder aber es treten schon im Beginn läsionelle Veränderungen auf.

„Inzwischen haben sich aber die Infekte des täglichen Lebens angereichert und unter ihrer Wirkung hat auch mancher nicht angeborene minderwertige lymphatische Apparat einen gewissen Grad von Insuffizienz erreicht, deren Wirkung sich in Schädigung des Nierenepithels durch verankerte Toxine, vielleicht auch Keime, bemerkbar macht."

Beide Faktoren (statische Neurose, Minderwertigkeit des lymphatischen Apparates) sollen mit der Pubertät verschwinden. Bleibt die erstere bestehen, so sehen wir die orthostatische Albuminurie der Er-

wachsenen sich herausbilden, bleibt letztere, und damit die Neigung zu Tonsillitiden, bestehen, so sehen wir einen großen Teil der Fälle (Paedonephritis) nach Jahren doch abheilen, während es in anderen Fällen zu einer Nephritis oder zu multiplen metastatischen Erkrankungen (Rheumatismus, Endokarditis) kommt. — Die Prognose der orthostatischen Albuminurie ist demnach in allen Fällen in den Tonsillen gelegen.

Die zwei Hauptargumente **Pollitzers** bedürfen, weil von eminent praktischer Bedeutung, einer kritischen Besprechung.

Ob eine angeborene Minderwertigkeit des lymphatischen Rachenringes bei der orthostatischen Albuminurie ohne weiteres angenommen werden kann, ist noch fraglich. Daß die Annahme einer erworbenen Minderwertigkeit auf Grund chronischer Tonsillitiden berechtigt erscheint, ist ebenfalls nicht in allen Fällen von vornherein zutreffend. Daß man aus diesen Attacken und der lymphatischen Minderwertigkeit auf eine konsekutive Albuminophilie schließen darf, wäre gleichfalls erst zu beweisen. Es besteht gar kein Zweifel, daß Anginen, Drüsenschwellungen am Halse, bei Kindern anamnestisch häufig nachzuweisen sind; sie sind bei einer diesbezüglichen exakten Anamnese oder gar „Familienanamnesen“ gewiß noch unendlich viel häufiger als es orthostatische Individuen gibt. — Geht man noch weiter und schließt trotz eines negativen Befundes auf Grund einer oder mehrerer leichter Attacken (besonders wenn es sich um Spitalspatienten handelt), die nach 2 bis 3 Jahren aufgetreten, nachträglich auf eine vorhandene, aber klinisch nicht nachweisbare lymphatische Insuffizienz, so bliebe wohl kaum ein jugendliches Individuum zurück, das sich nicht als albuminophil erweisen müßte.

Zweifellos feststehend ist es nach meinen Beobachtungen, daß gerade chronische, rezidivierende Tonsillitiden und Entzündungen des Nasenrachenraumes, welche häufig eine operative Entfernung durch den Spezialisten notwendig machen (wobei der Harn wegen der Narkose von mir untersucht wurde), nur selten eine Albuminurie gezeigt haben, obwohl sich darunter manches Kind mit statischer Neurose befand.

Es wurde bisher auch niemals angegeben, daß eine orthostatische Albuminurie nach der Entfernung der Tonsillen in Heilung übergegangen ist.

Der Nachweis der läsionellen Nierenveränderungen durch die spezifische Diurese müßte erst eingehend geprüft werden. Auch die Anwesenheit von Eiweiß im Morgenharn spricht nicht immer für läsionelle Veränderungen in den Nieren, indem es sich in solchen Fällen um die Residuen der abendlichen Albuminurie handeln kann oder aber um Albuminurien, die auch während der Bettruhe (Aufknien im Bett) oder sogar im Schlaf (Bauchlage) auftreten können. Ist aber trotz aller Kautelen eine konstante Morgenalbuminurie vorhanden, dann ist die Albuminurie nicht als eine orthostatische Albuminurie, sondern als eine vielleicht abklingende Nephritis bei einem orthostatischen lordotischen Individuum aufzufassen. Daß gerade der erste Morgenharn bei Nephritikern relativ reicher an Eiweiß sein kann als später entleerte Harnportionen werde ich später zeigen. Diese Erscheinung ist

keineswegs immer mit der morgendlichen Poliurie in Verbindung zu bringen. — Ich habe 2 Fälle von Scharlachnephritis beobachtet, die dieses Phänomen in geradezu klassischer Weise demonstrierten. Nachdem der eine Fall später erörtert wird, soll an dieser Stelle von dem zweiten gesprochen werden.

Es handelt sich um einen 10jährigen Knaben, der an einem Scharlach mit einem schweren Exanthem, aber unter leichten klinischen Erscheinungen erkrankte. Die täglich vorgenommene Harnuntersuchung in Einzelportionen ergab durch 19 Tage ein konstant negatives Resultat. Am 20. bis 22. Tage erfolgte bei günstiger Diurese eine konstante Albuminurie von $^1/_4$ Prom. Am 20. und 21. Tage fanden sich vereinzelt granulierte Zylinder, keine roten Blutkörperchen. Vom 22. Tage wurde Patient hochgelagert. Am 23. Tage war der erste Morgenharn 7^h früh deutlich noch eiweißhaltig (starke Essigsäurefällung, Spur Serumalbumin), die nächste Harnportion (8^h früh) hingegen vollständig frei von Eiweiß. — Diese Erscheinung trat regelmäßig auf, auch als der Knabe 5^h früh erwachte, dann noch einmal einschlief und die zweite Harnportion (6^h früh) keine Poliurie zeigte (spez. Gew. 5^h früh 1025, 6^h früh 1024). Noch interessanter war der Befund, als der Knabe das Bett verlassen konnte und ich ihn wegen dem Verdacht auf Nephritis oder orthostatische Albuminurie aufrecht stehen ließ und die Harnportionen einzelweise untersuchte. — Der erste Morgenharn zeigte Essigsäurefällung, alle Tagesportionen dagegen waren frei von Eiweiß. Von einem Schwinden der Albuminurie infolge Poliurie konnte dabei keine Rede sein. Nach einigen Tagen Aufstehen ging auch die Morgenalbuminurie zurück. Diese Beobachtungen ließen sich nur so erklären, daß im tiefen Schlaf die absolute Muskelruhe, die Tieflagerung der Niere, und wahrscheinlich auch vasomotorische Momente veränderte Zirkulationsverhältnisse hervorriefen, die bei dem Knaben eine geringe Albuminurie provozierten. — Es ließe sich dies ganz gut mit der Tatsache in Verbindung bringen, daß aktive Muskelaktionen im allgemeinen die Blutzirkulation verbessern und Stasen vermindern. Es erscheint mir etwa der Vergleich mit der Ruhigstellung einer Extremität im Gipsverband berechtigt, und ich möchte deswegen eine absolute Bettruhe keineswegs als das beste Heilmittel bei der Nephritis hinstellen.

Die absolute Muskelruhe, die herabgesetzten Reflexe vermögen demnach durch Zirkulationsstörungen in einer entzündlich veränderten oder verändert gewesenen Niere eine Albuminurie hervorzurufen. Bei nierengesunden Menschen (und dazu gehören auch die orthostatisch-lordotischen Individuen) vermag diese geringe Zirkulationsstörung wohl eine Oligurie, jedoch keine Albuminurie zu erzeugen. Dazu ist bei beiden eine stärkere Zirkulationsstörung notwendig, wie sie etwa durch die Lordose oder die Kompression ausgelöst wird.

Ich will anschließend an diese klinischen Erörterungen über die orthostatisch-lordotische Albuminurie einzelne Beobachtungen mitteilen, dabei aber bloß jene Fälle hervorheben, in denen sich bei einer längerdauernden exakten Untersuchung interessantere Details ergeben haben,

während ich auf die Beschreibung der zahlreichen anderen Fälle von vornherein verzichte.

Der jüngste Patient war ein 2 jähriger Knabe, der im Anschluß an einen Scharlach nach dem ersten Aufstehen eine Albuminurie vom orthostatischen Typus aufwies. Nach zirka 4 wöchiger Untersuchung kam er in meine Beobachtung: es zeigte sich, daß auch bei diesem Kinde in korrigierter Körperhaltung kein Eiweiß vorhanden war, in der habituellen Stellung dagegen deutlich Eiweiß und in einer forcierten und fixierten Stellung (Blicken auf die Decke) sehr reichlich Eiweiß ausgeschieden wurde; endlich daß diese Albuminurie schon nach $^1/_4$ stündiger Hochlagerung vollständig verschwand. Interessant war die Angabe der Mutter, die wiederholt die Beobachtung machte, daß das Kind im Bett trotz Stehen und Gehen usw. niemals Eiweiß zeigte, daß die Albuminurie dagegen sofort in Erscheinung trat, wenn das Kind auf den festen Boden zu stehen kam oder einmal, als es auf einer festen Unterlage im Bette stand. Der Unterschied in der Albuminurie bei dem Stehen im Bette und auf dem Boden läßt sich in bezug auf die Lordose leicht durch die verschiedene Haltung des Körpers auf einer festen und einer schwankenden Unterlage erklären.

Gr., Lilly, 14 Jahre.

18. XII. 1910. Kräftiges Mädchen. Vor einigen Tagen Albuminurie entdeckt (Diphtherie vor 3 Jahren ohne Albuminurie).

	Abendharn	Albuminurie	3 Prom.	
	Frühharn	„	00	
19. XII.	Frühharn	„	00	
	10′ gebückt gest.	„	00	
	10′ aufrecht gest.	„	++	Blutdruck 90
	2h, 5h, 7h auf	„	++	
20. XII.	Frühharn	„	00	
	korrigiert gest.	„	00	
	aufrecht gest.	„	++	
	10′ zu Bett	„	++	
	20′ zu Bett	„	00	

Patientin erhält ein Mieder und ist definitiv eiweißfrei (dauernde Beobachtung von seiten der Mutter, Kontrollversuche am 23. V. und Herbst 1911).

R., Alfred, 8 Jahre.

28. IV. 1911. Im Febr. v. J. wurde bei dem Patienten zufällig massenhaft Albumen (5 Prom.) entdeckt. Alsbald stellte sich aber heraus, daß der Morgenharn regelmäßig eiweißfrei war. Patient war seither in verschiedentlicher Behandlung (Lahmann, Hall, Abbazia). Die Albuminurie ging zwar quantitativ zurück, blieb jedoch in ihrer orthostatischen Form weiter bestehen. Zylinder wurden niemals nachgewiesen.

Patient ist blaß, grazil, Blutdruck 125. Spitzenstoß im 5. Intercostalraum innerhalb der Mamillarlinie.

		Albuminurie			Albuminurie
29. IV.	Früh	00	30. IV.	Früh	00
	10′ korrigiert gest.	00		15′ korrigiert gest.	00
	10′ aufrecht gest.	$3^1/_2$ Prom.		10′ aufrecht gest.	$3^1/_2$ Prom.
	Nachmittag 2h, 5h, 7h	++			

Patient erhält ein Mieder und ist dauernd eiweißfrei. Am 11. V. wurde das Mieder einmal probeweise nicht angelegt, worauf sofort eine Albuminurie auftrat, die im Mieder nach einer Stunde wieder verschwand.

L. H., 11 Jahre.

16. III. 1911. Vor einem Jahr Angina. Einige Wochen darauf wurde eine starke Albuminurie konstatiert, die bis Mai anhielt. Nach einem Aufenthalte in Grado war die Albuminurie angeblich vollständig verschwunden. Seit Februar d. J. wird der Harn neuerlich untersucht und dabei fand sich insbesondere auch im Morgenharn eine konstante Albuminurie bis 1,5 Prom. Im Sediment waren granulierte Zylinder nachweisbar. In den nächsten Tagen war der Eiweißgehalt schwankend, bald fehlte das Eiweiß vollständig, bald war es in größerer Menge vorhanden. Am 24. II. war das Kind z. B. zu Bett, der Harn blieb bis 4^h nachmittag eiweißfrei, um 7^h abends waren 0,6 Prom. nachweisbar. Am 17. III. blieb das Kind neuerlich im Bett und es wurde diesmal jede Möglichkeit einer Lordose (Knien, Aufrichten im Bett usw.) ausgeschlossen, der Harn blieb an diesem Tage in allen Portionen eiweißfrei; Zylinder fehlten vollständig. Nachdem das sonst ziemlich kräftige, etwas blaß aussehende Kind eine starke Lordose zeigte, wurden, trotzdem früher der Verdacht auf eine Nephritis bestanden hat, wiederholte Untersuchungen auf eine orthostatisch-lordotische Albuminurie vorgenommen. Patientin wurde vorerst in eine gebückte Körperhaltung gestellt, worauf bloß eine in Spuren nachweisbare Albuminurie (die schon in der vorhergehenden Harnportion vorhanden war) gefunden wurde. In diesem Harn fehlten renale Elemente vollständig. In gerader Haltung wurden nach 10 Minuten 7 ccm Harn entleert, in dem sich 0,5 Prom. Albumen, sowie spärliche hyaline und granulierte Zylinder nachweisen ließen. Patientin bekam ein Mieder, in dem sie dann dauernd eiweißfrei herumgehen konnte.

W., Johann, 15 Jahre.

26. IV. 1911. Vor 8 Jahren Nephritis, wobei Patient ein halbes Jahr zu Bett war. Seither besteht eine typische orthostatische Albuminurie. In korrigierter aufrechter Haltung trat keine Albuminurie auf, hingegen verursachte freie aufrechte Haltung nach 10 Minuten eine Albuminurie von 0,3 Prom. und waren im Sediment hyaline Zylinder nachweisbar. Patient erlernte rasch in korrigierter Haltung herumzugehen, und es blieben seither sämtliche Harnportionen bis auf ganz vereinzelte Ausnahmen eiweißfrei. (Der Harn wurde dabei durch 8 Monate in Einzelportionen auf Eiweiß untersucht.)

R., 9$^3/_4$ Jahre.

30. V. 1910. Anfang August 1909 fieberhafte Erkrankung und Nephritis. Seit Ende September der Morgenharn eiweißfrei, der Tagesharn eiweißhaltig jedoch niemals renale Elemente.

					Harnmenge
7. VI.	zu Bett	Albuminurie	00		
	10′ korrigiert gestellt	„	00		16,0
	5′ aufrecht gestellt	„	+#		1,5
	2^h, 5^h, 7^h	„	++		
8. VI.	früh	„	00		
	10′ korrigiert gestellt	„	00		10,0
	5′ gekniet (Schwindelanfall)	„	+#	10 Prom.	4,0
	10′ gelegen	„	+#		
	1 Stunde gelegen	„	00		
10. VI.	zu Bett	„	00		
	10′ lordotisch gelegen	„	++		
	20′ flach gelegen	„	00		

W., 16 Jahre.

Kräftiger, etwas blasser Patient; seit 4 Jahren orthostatische Albuminurie.

15. II. 1912.	zu Bett	Albuminurie	00
	korrigiert gestellt	„	00
	10′ gerade gestellt	„	++

K., Hilda, 16 Jahre.

12. IX. 1910. Vor 6 Jahren Angina und Nephritis, die 7 Wochen andauerte. Seit 4 Jahren orthostatische Albuminurie. Patientin ist kräftig, sieht gesund aus,

besitzt eine deutliche Lordose. In korrigierter Haltung kein Eiweiß, in strammer Haltung eine deutliche Albuminurie. Interessant war bei dieser Patientin die Beobachtung, daß der Morgenharn häufig Eiweiß enthielt, die Albuminurie jedoch bei weiterer Bettruhe rasch verschwand. Die Albuminurie wurde, wie sich herausstellte, durch das Kämmen der Haare verursacht, wobei Patientin eine stärkere Lordose provozierte. Nachdem sich Patientin entweder kämmen ließ oder erst außer Bett selbst kämmte, hörte auch die Albuminurie in Bettruhe auf. Patientin lernte sehr rasch korrigiert gehen und ist seither definitiv eiweißfrei.

W., Paul, 16 Jahre.

10. VII. 1911. Im März 1910 wurde bei dem Patienten nach einer Angina und 2 tägiger Bettruhe die Albuminurie zufällig entdeckt. Er wurde deswegen neuerdings zu Bett gebracht, worauf die Albuminurie sofort verschwand und während der 4 wöchigen Bettruhe andauernd fehlte. Nach dem Aufstehen trat sie jedoch sofort wieder auf. Patient ist in den letzten Jahren rasch gewachsen, ist kräftig, besitzt aber eine stark ausgeprägte Lordose.

In aufrechter korrigierter Stellung kein Eiweiß, in lordotischer Haltung starke Albuminurie, im Sediment vereinzelte grobgranulierte Zylinder. Im Mieder definitiv eiweißfrei.

P., Anton, 6 Jahre.

6. V. 1910. Vor 6 Wochen wurde eine Albuminurie konstatiert. Der Morgenharn war stets eiweißfrei, wogegen der Tagesharn Albumen zeigte. Patient wurde 14 Tage zu Bett gelassen; nachdem er das Bett wieder verlassen durfte, war der Morgenharn zwar eiweißfrei, der Tagesharn aber eiweißhaltig, wenn auch angeblich die Albuminurie diesmal geringer war als vorher. Zylinder wurden niemals nachgewiesen. Patient ist sehr blaß, nervös, besitzt eine deutliche Lordose. In korrigierter Haltung kein Eiweiß, in lordotischer Stellung 0,28 Prom. Albumen. Im Sediment vereinzelte hyaline und feingranulierte Zylinder. Patient war im Mieder konstant eiweißfrei.

Nach zirka 6 Monaten erkrankie Patient an einer fieberhaften Angina. Am 2. Krankheitstage war trotz Bettruhe im Harn deutlich Eiweiß vorhanden. Von dem behandelnden Arzte wurde der Verdacht auf eine exacerbierende Nephritis ausgesprochen. Da machte die Mutter die Beobachtung, daß Patient bei dem stündlichen Gurgeln im Sitzen eine starke Lordose erzwinge. Sie ließ den Knaben von nun ab bloß im Liegen gurgeln, worauf die Albuminurie sofort verschwand und auch niemals wieder auftrat. Auch nach der Genesung blieb Patient im Mieder dauernd eiweißfrei.

Eine ähnliche Beobachtung machte ich bei einem Patienten, der durch Korrektur der Wirbelsäule dauernd eiweißfrei blieb, bis er einmal eine enorme Albuminurie zeigte. Auf Befragen nach der Ursache stellte sich heraus, daß er eine Aeroplanausstellung besuchte. Um die dort in beträchtlicher Höhe angebrachten Modelle besichtigen zu können, mußte er sich stark lordotisch halten, worauf die vorübergehende Albuminurie prompt auftrat.

Diese und ähnliche Beobachtungen zeigen, welche geringfügige Momente zu einem Einsetzen einer Albuminurie führen können. Kurz erwähnen will ich noch an dieser Stelle die bereits seit längerer Zeit bekannte Tatsache, daß sich bei Soldaten (insbesondere Rekruten) ein viel größerer Prozentsatz an Orthostaten findet als bei Zivilpersonen desselben Alters. Dieser Widerspruch hängt ganz logisch mit der verschiedenen beruflich üblichen Haltung zusammen. Der Soldat wird häufig gezwungen, eine lordotische Haltung einzunehmen, weshalb wir die Albuminurie geradezu als eine „Berufskrankheit“ dieser Individuen bezeichnen könnten. Ferner möchte ich auf die Beobachtungen hinweisen,

die bei Schulkindern in verschiedenen Schulklassen gemacht wurden. Es konnte nachgewiesen werden, daß in jenen Klassen, in denen die Kinder aus orthopädischen Gründen gezwungen wurden, im Sitzen die Arme am Rücken verschränkt zu halten, sich viel mehr Kinder mit einer Albuminurie fanden als in andern Klassen derselben Schule. Auch in dieser sitzenden Haltung wird eine stärkere und fixierte Lordose erzwungen. Selbstverständlich können solche scheinbar nebensächlichen Momente, wenn sie übersehen werden, zu schwerwiegenden Irrtümern Veranlassung geben, indem sie unter Umständen eine Fehldiagnose ermöglichen. So habe ich wiederholt Fälle gesehen, in denen die Diagnose auf Nephritis gestellt wurde, weil der Morgenharn Albumen zeigte und in denen sich trotzdem sicherstellen ließ, daß zufällige Momente die morgendliche Albuminurie provozierten (Bauchlage des Nachts, Aufknien im Bette des Morgens usw.).

Ganz ähnlich verhielten sich in bezug auf den Zusammenhang zwischen Lordose und Albuminurie die Erwachsenen, die ich bisher beobachten konnte.

L. H., 20 Jahre.

Seit 3 Jahren Kopfschmerzen. Beim Militär (1910—1911) in Habachtstellung wiederholt Ohnmachtsanfälle. Damals wurde auch die Albuminurie konstatiert. Patient ist kräftig, sehr groß, zeigt eine Knickung der Wirbelsäule in Gegend des I. und II. Lendenwirbels. Albumen ½ Prom., Blutdruck 125.

4. XII.	zu Bett	Albuminurie	00
	korrigiert gestellt	„	00
	gerade gestellt	„	++

Patient lernte sich korrigieren und blieb dauernd eiweißfrei; ein einziges Mal trat reichlich Eiweiß auf, als er einen langandauernden Handstand machte, womit eine starke Lordosierung der Wirbelsäule verbunden war.

W., 18 Jahre.

8. V. 1910. Orthostatische Albuminurie seit 6 Jahren. Kräftiger, gesunder, junger Mann, besitzt eine deutliche Lordose. In korrigierter Haltung kein Eiweiß, in aufrechter Haltung bis zu 4 Prom. Albumen; im Sediment rote Blutkörperchen, keine Zylinder. Patient erhält ein Mieder und war andauernd eiweißfrei.

Die relative Häufigkeit einer vorausgegangenen Nephritis in den erwähnten Fällen (es handelte sich durchaus um Privatpatienten) läßt sich sehr leicht dadurch erklären, daß die Harnuntersuchungen einerseits wegen dieser Erkrankung vorgenommen wurden, anderseits gerade in diesen Fällen der Albuminurie von seiten des Arztes und der Angehörigen des Patienten eine besondere Bedeutung zugesprochen wurde und eine lange dauernde intensive Beobachtung zur Folge hatte.

4. Die Albuminurie gesunder Kinder.

(Die „Albuminuria provocata".)

Als einen Beweis für meine Ansicht, daß das mechanische Moment der Lordose die Ursache der Albuminurie ist, führte ich bereits die Tatsache an, daß man imstande ist, einerseits bei normalen Individuen in aufrechtem Stehen, sowie anderseits bei einem orthostatischen Individuum in einer horizontalen Körperlage eine der orthostatischen

Albuminurie in allen ihren Merkmalen identische Albuminurie zu erzeugen, wenn man dabei eine für das orthostatische Individuum charakteristische Lordose erzeugt. Diese Albuminurie als Albuminuria provocata zu bezeichnen, hat wohl nur insofern eine Berechtigung, als damit gesagt werden soll, daß dieselbe durch eine künstlich erzeugte Lordose hervorgerufen wurde. Die Albuminurie ist dagegen in ihrem Wesen identisch mit der orthostatischen Albuminurie, wie wir aus dem Folgenden sehen werden. Im weiteren Sinne ist eben jede orthostatische Albuminurie eine Albuminuria provocata, da sie durch eine charakteristische aufrechte Körperhaltung provoziert wird. Der Unterschied ist bloß darin gelegen, daß das eine Individuum, zu dieser Haltung disponierend, dieselbe spontan einnimmt, während das andere Individuum erst gezwungen werden muß, die charakteristische Stellung einzunehmen. Dieser Umstand ist aber bloß ein nebensächlicher Unterschied, nicht aber für das Wesen der Albuminurie entscheidend. Die Albuminuria provocata beweist aber ihrerseits, daß die Nieren vollkommen normaler Individuen auf den Insult der Lordose in der gleichen Weise reagieren wie jene des Orthostatikers, daß demnach das Nierengewebe keinesfalls eine besondere anatomische oder funktionelle Minderwertigkeit aufweisen muß. Sie beweist ferner, daß andere Ursachen, wie Blutdruckschwankungen, vasomotorische Störungen, hereditäre Momente usw. bei dem Entstehen der Albuminurie nur von einer untergeordneten Bedeutung sein können.

Der Umstand also, daß bei einem orthostatischen Individuum die Albuminurie fehlt, wenn dasselbe seine Haltung im aufrechten Stehen verbessert und der Haltung eines normalen Individuums anpaßt (korrigierte Haltung); daß hingegen bei demselben Individuum in einer horizontalen Körperlage sofort eine Albuminurie auftritt, wenn es in dieser Lage eine entsprechende lordotische Haltung einnimmt, beweist, daß sich der Begriff „Orthostatismus" bei der orthostatischen Albuminurie nur insofern aufrecht erhalten läßt, als damit im allgemeinen die pathologische Haltung in einer aufrechten Körperstellung als auslösendes Moment der Albuminurie gemeint ist. Die Grundbedingung der Albuminurie ist die Lordose, denn ein aufrecht stehendes orthostatisches Individuum verhält sich unter Umständen so wie ein aufrecht stehendes normales Individuum oder wie ein orthostatisches Individuum in einer horizontalen Lage, bald verhält es sich dagegen auch in einer horizontalen Lage wie ein orthostatisches Individuum im aufrechten Stehen, je nachdem in dem einen Fall die Lordose fehlt oder in dem anderen Falle vorhanden ist. In einer horizontalen Lage ist eine Albuminurie aber unter Umständen ebensowenig provoziert, wie in der aufrechten Stellung, da das lordotische Liegen oft gewohnheitsmäßig eingenommen wird und dann zur Albuminurie führt. In solchen Fällen ist eine Unterscheidung zwischen spontaner und provozierter Albuminurie überhaupt nicht möglich, es wäre denn, daß man sich an die Bezeichnung orthostatisch klammert und den Umstand hervorheben will, daß gegebenenfalls der Einfluß einer zweiten Person im

Spiele ist, die dem Patienten eine gewisse Haltung aufzwingt. Wesentlich ist dieses Moment aber keinesfalls für die Pathogenese der Albuminurie, ebensowenig wie es etwa für die Pathogenese der typischen Radiusfraktur von Bedeutung ist, ob der Patient spontan auf den Arm fiel oder dabei einen Stoß von einer zweiten Person erhielt.

Eine ganz interessante Beobachtung habe ich erst in der allerletzten Zeit gemacht, die neuerlich beweist, wie dunkel scheinbar mitunter die Ätiologie der orthostatisch-lordotischen Albuminurie ist und wie einfach das Rätsel derselben gelöst werden kann, wenn man die kleinsten Details zu beobachten gewöhnt ist.

Es kam ein kleines Mädchen mit einer typischen orthostatisch-lordotischen Albuminurie in meine Beobachtung. Nachdem das Kind erst 6 Jahre alt war, ein Alter, in dem die Albuminurie noch selten beobachtet wird, und keine auffallende Lordose zeigte, so war mir die Ursache der Albuminurie im ersten Moment recht unklar. Die Anamnese dagegen ergab, daß das Mädchen seit 2 Monaten als Ballettelevin an den Tanzübungen teilnimmt und bei einer solchen auch von einem Schwindelanfall befallen wurde, wodurch dann erst die Albuminurie entdeckt wurde. Ich ließ mir nun von der kleinen Patientin alle Tanzübungen vormachen, die sie bisher gelernt hatte, doch bei keiner konnte ich eine abnorme Lordose entdecken. Endlich ließ ich mir die verschiedenen Körperhaltungen zeigen, die sie auch ohne Tanzbewegungen einnehmen müssen. Darauf stellte sich das Mädchen in folgende „Ausgangsstellung“: Die Füße werden mit enganliegenden Fersen extrem nach auswärts rotiert, so daß sie eine rein frontale Stellung einnehmen. Die Beine müssen dabei vollkommen gestreckt und der Oberkörper frei und aufrecht gehalten werden. Als die kleine Patientin diese Stellung einnahm, trat bei ihr sofort eine deutliche Lordose auf.

Dieselbe wird dem Oberkörper aus statischen Gründen aufgezwungen, da ein freies Balancieren des Körpers nur in dieser Haltung möglich ist. — Sobald ich eine Korrektur vornehmen wollte, wie ich sie bei der gewöhnlichen orthostatisch-lordotischen Haltung häufig anwende, fiel die Patientin sofort nach rückwärts oder sie mußte die Füße rasch in einer sagittalen Richtung drehen. — Ich habe ähnliche Versuche bei anderen Kindern gemacht und tatsächlich gefunden, daß die beschriebene Fußstellung jedesmal zu einer pathologischen Lordose führt. Wir sehen also, daß kleine Veränderungen in der Haltung, geringe Veränderungen in der Statik des Körpers zu einer abnormen Lordose und damit zu einer Albuminurie führen können, daß wir darum in einem Einzelfall aus dem Mangel einer Lordose keineswegs die Ätiologie derselben ausschließen können. Denn bei dem Kinde ließ sich selbsverständlich die Albuminurie (besonders ohne vorhergehende Harnentleerungen) noch nachweisen, nachdem die Lordose bereits aufgehoben und deswegen nicht mehr sichtbar war.

Selbstverständlich ist ein solcher Fall klinisch in älterem Sinne ein orthostatischer und ein orthostatisch-lordotischer in meinem Sinne. Ihn zu einer Albuminuria provocata zu stempeln, weil ein eigentüm-

liches ursächliches Moment entdeckt wurde, wäre bloß ein Spiel mit Worten. Denn das kleine Ballettmädchen muß zwar ihre Füße nach auswärts drehen, um an dem Leiden zu erkranken, das ein anderes Kind auch mit normal rotierten Füßen akquiriert, es ist aber nicht einzusehen, warum sie nicht nach einer kurzen Zeit die Krankheitssymptome auch bei normal rotierten Füßen zeigen könnte. Soll man dann bei gleichbleibenden klinischen Symptomen von einem Übergang einer provozierten Albuminurie in eine orthostatische oder orthostatisch-lordotische sprechen?

Ich glaube, daß neue klinische Benennungen nur dann eine Berechtigung haben, wenn sie zur Klärung zweifelhafter Krankheitssymptome oder Krankheitserscheinungen beitragen. die sich in keine der bisher bekannten und abgeschlossenen Krankheitsgruppen einfügen lassen.

In dem letzterwähnten Falle könnte man vielleicht von einer Berufskrankheit sprechen, nicht aber von einer klinisch trennbaren provozierten Albuminurie, ebenso wie wir andere Erkrankungen unter Umständen als Berufskrankheiten, keineswegs aber als provozierte Erkrankungen bezeichnen. Aber auch die Berufskrankheiten sind von Krankheitsfällen derselben Gruppe, die nicht durch eine berufsmäßige Funktion entstanden sind, klinisch nicht zu trennen. So werden sich z. B. Organerkrankungen oder Vergiftungen, die durch einen Beruf entstanden sind, in dem Einzelfall klinisch in nichts von gleichen nicht berufsmäßig erworbenen Organerkrankungen oder Vergiftungen unterscheiden.

Diese Motive berechtigen demnach nach dem Gesagten keinesfalls, zwischen einer orthostatischen, einer orthostatisch-lordotischen und einer provozierten Albuminurie zu unterscheiden. Die Symptome und das ätiologische Moment sind bei allen dreien einheitlich und klar, so daß eine Trennung oder Benennung, die sich auf nebensächliche Details beschränkt, zur Klärung der Ätiologie und der Klinik der Albuminurie kaum beitragen werden.

5. Die Funktionsstörungen in der Niere bei der orthostatisch-lordotischen Albuminurie.

Von größter Wichtigkeit ist die Klärung der Frage, welche Störungen in den Nieren durch die Lordose verursacht werden, welche ihrerseits zur Albuminurie führen. Ich habe als solche die venöse Stauung angesehen, da wir ja wissen, daß die Nieren auf Zirkulationsstörungen sehr empfindlich reagieren. Ob die Stauung durch eine Knickung und Zerrung der venösen Gefäße oder Abklemmung der Hohlvene durch die veränderte Zwerchfellstellung oder durch eine Zerrung des Ureters hervorgerufen wird, lasse ich dahingestellt. Ich kann auch nicht umhin, wie bereits erwähnt wurde, zuzugeben, daß daneben vasomotorische Momente insbesondere in bezug auf die Intensität der Albuminurie eine gewisse Rolle spielen können, nachdem bei demselben

Individuum zu verschiedenen Zeiten auf demselben Insult unter Umständen eine verschieden hochgradige Albuminurie entstehen kann (Dietl, Hamburger). Doch können die vasomotorischen Momente bloß als eine Begleiterscheinung angesehen werden, da sie allein, bei korrigierter Wirbelsäule, niemals eine Albuminurie hervorzurufen vermögen.

Auch muß man bei diesen Untersuchungen unbedingt andere ursächliche Momente, so insbesondere vorausgegangene Flüssigkeitsaufnahmen in Betracht ziehen, nachdem eine Polyurie durch die Albuminurie nicht verhindert wird, eine Polyurie hingegen eine bereits vorhandene oder entstehende Albuminurie wesentlich vermindern kann. Deswegen ist bei solchen Untersuchungen eine entsprechende Flüssigkeitskarenz sowie eine Kontrolle der Diurese und des spezifischen Gewichtes des Harnes notwendig.

Es wäre noch der Punkt des positiven Zylinderbefundes bei orthostatischer Albuminurie zu erwähnen. Ich habe darüber bereits Mitteilung gemacht, daß sich im Gegensatz zu den bisherigen Angaben bei dieser Erkrankung Zylinder finden können, ohne daß irgendwelche Berechtigung vorläge, eine Nephritis zu supponieren. Ich habe diese Differenz zwischen meinen Befunden und den Beobachtungen anderer Autoren darauf zurückgeführt, daß in meiner Versuchsreihe die orthostatischen Individuen durch die spezielle Anordnung der Versuche eine stärkere Albuminurie zeigten, als in den bisher angestellten Versuchen. Ich habe mir vorgestellt, daß infolge der länger fixierten ruhigeren Haltung, wie ich sie den Kindern zumutete („Habt acht"-Stehen) oder durch die Einwirkung einer spontan verstärkten Lordose, wie es z. B. das Knien mit sich bringt, die Zirkulationsstörung und die Albuminurie wesentlich stärker zum Ausdruck kommt und daß dieses Moment zum Schluß auch zu einer vorübergehenden Zylindrurie führen kann. Ich habe diesbezüglich neuerdings eine große Anzahl von Untersuchungen angestellt und mich von der Richtigkeit dieser Befunde wiederholt überzeugen können. Selbstverständlich waren darunter eine Reihe von Kindern, die durch viele Monate (bis zu 2 Jahren) in konstanter ambulatorischer Beobachtung standen oder zum Zwecke einer exakten Untersuchung auf mehrere Wochen in Spitalsbehandlung kamen. Die neuen Untersuchungen haben aber daneben ein anderes sehr interessantes Resultat ergeben: Bewirkt man bei einem Individuum eine rasch einsetzende starke Albuminurie (Knien usw.) und untersucht nun die einzelnen Harnportionen in kurzen Intervallen, so zeigt sich, daß in der ersten Harnportion mitunter keine Zylinder vorhanden sind, daß dieselben erst in den späteren, ca. $^{1}/_{4}$ bis $^{1}/_{2}$ Stunde nach dem Insult entleerten Harnportionen sich vorfinden. Die Albuminurie steigt dabei in der Regel in den ersten 5 bis 10 Minuten noch deutlich an, um dann rascher oder langsamer zu verschwinden. Dieses zeitlich verspätete Auftreten der Zylindrurie ist von großer Bedeutung und findet vielleicht seine Erklärung durch später zu erwähnende Funktionsstörungen in den Nieren. — Die Zylinder sind in der Regel hyalin oder locker

und grob granuliert, selten findet man auch epitheliale Gebilde. Daß daneben wohlerhaltene rote Blutkörperchen vorkommen können, habe ich bereits früher mitgeteilt.

Um die Frage zu entscheiden, welche Funktionsstörungen die Lordose während einer Albuminurie in den Nieren hervorruft, war es notwendig, die Funktion der Nieren in einem eiweißfreien Stadium, sowie während einer Albuminurie zu untersuchen. Das rasche Einsetzen der Albuminurie, die jederzeit zu erzielen ist, das rasche Abklingen derselben und das Zurückkehren des Organs in seinen normalen Zustand in bezug auf die Albuminurie liefern ein geradezu einziges Untersuchungsmaterial für die Beobachtung der Nierenfunktion in normalem Zustande und während einer Albuminurie.

Ich habe diesbezügliche Untersuchungen über die Diurese und die Kochsalzausscheidung in einer großen Anzahl, über die Harnstoffausscheidung in einzelnen Fällen vorgenommen, nachdem ich über die Glykosurie nach Phloridzininjektionen bereits früher ausführlich mitgeteilt habe.

a) Wasserausscheidungen.

Nachdem ich über die Eigentümlichkeiten der Albuminurie bei der orthostatisch-lordotischen Albuminurie bereits eingehend berichtet habe so will ich an dieser Stelle mit der Frage der Wasserausscheidung beginnen.

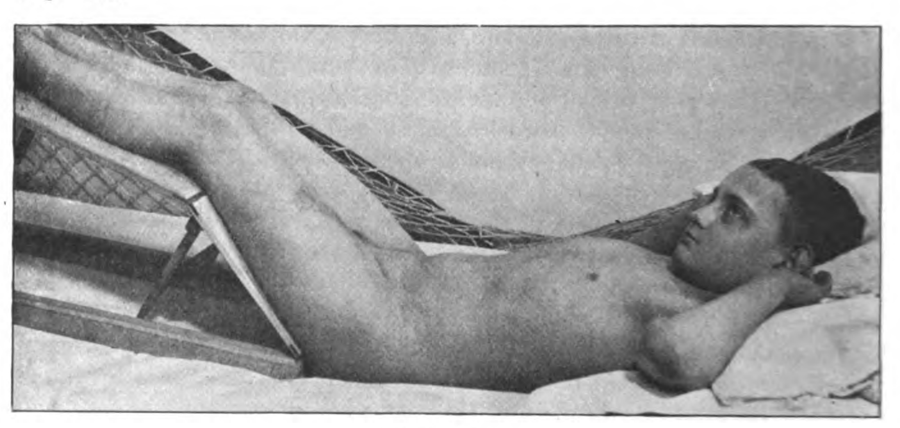


Abb. 26.

Zu diesem Zwecke wurde orthostatischen Individuen 250 bis 500 g Flüssigkeit per os zugeführt, nachdem sie 12 bis 16 Stunden vorher das letzte Mal eine feste Nahrung und Flüssigkeit erhalten hatten.

Als Flüssigkeit wurde ausschließlich Wasser verwandt, weil es sich schon bei den ersten Versuchen zeigte, daß ausschließlich nach einer Wasserzufuhr eine Diurese sicher zu erwarten war, während nach einer Milchzufuhr die Diurese öfter ausblieb. Die Milch ist deswegen für solche Versuche ungeeignet, weil eine vermehrte Wasserausscheidung viel schwerer

und unregelmäßiger erfolgt. Vor und während der Versuche waren die Kinder zu Bett oder außer Bett, oder es wurden mit ihnen ganz bestimmte Lagerungen vorgenommen. Als letztere kam die „Hochlagerung“ in Betracht. Zu diesem Zwecke wurden dem Kinde bei leicht erhobenem Oberkörper und kyphotischer Wirbelsäule die Knie im Hüftgelenk gebeugt, die Beine auf eine schiefe Ebene von ca. 45 bis 50° gelegt (Abb. 26). Nach der Flüssigkeitsaufnahme wurde der Harn in Intervallen von 10 bis 15 Minuten entleert und auf Menge, spezifisches Gewicht, Eiweiß, Kochsalz usw. untersucht.

Es zeigte sich nun, daß eine stärkere Polyurie viel seltener in einer aufrechten Körperhaltung als in einer horizontalen Körperlage zu beobachten war, daß hingegen bei einer Hochlagerung fast regelmäßig eine starke Polyurie einsetzte. Die Diurese setzte in den positiven Fällen regelmäßig $^1/_2$ bis $^3/_4$ Stunde nach der Flüssigkeitsaufnahme ein, erreichte ihre Höhe nach $^3/_4$ bis $1^1/_4$ Stunden, um dann rasch wieder abzufallen.

1. $9^h\,40'$ zu Bett, 240 g Wasser

	Harnmenge
10^h	15,0
$10^h\,15'$	25,0
$10^h\,30'$	95,0
$10^h\,45'$	45,0
11^h	24,0

Beginn der Diurese 35′
Maxim. „ „ 50′
Dauer „ „ 80′

2. $9^h\,15'$ zu Bett, 240 g Wasser + 2 g Kochsalz

	Harnmenge
$9^h\,35'$	15,0
$9^h\,50'$	50,0
$10^h\,05'$	110,0 (1002)
$10^h\,20'$	68,0 (1004)

Beginn der Diurese 35′
Maxim. „ „ 55′
Dauer „ „ 70′

$9^h\,15'$ zu Bett (240 g Wasser)

	Harnmenge
$9^h\,40'$	6,0
$9^h\,50'$	30,0
$10^h\,05'$	40,0
$10^h\,20'$	40,0
$10^h\,35'$	6,0

Beginn der Diurese 35′
Maxim. „ „ 55′
Dauer „ „ 80′

			Albuminurie	Harnmenge
$8^h\,20'$	500 g Wasser	(Aufstehen im Mieder)	00	
$8^h\,30'$	„	„	„ 00	8,00
$8^h\,45'$	„	„	„ 00	10,00
9^h	„	„	„ 00	30,0
$9^h\,15'$	„	„	„ 00	70,0
$9^h\,30'$	„	„	„ 00	30,0
$9^h\,45'$	„	„	„ 00	15,0
10^h	„	„	„ 00	10,0

			Albuminurie	Harnmenge
$8^h\,45'$	500 g Wasser	(flach gelegen)	00	
$9^h\,05'$	„	„	„ 00	25,0
$9^h\,15'$	„	„	„ 00	8,0
$9^h\,27'$	„	„	„ 00	12,0
$9^h\,37'$	„	„	„ 00	10,0
$9^h\,45'$	„	„	„ 00	8,0

			Harnmenge
10^h 05′ auf	(flach gelegen)	Albuminurie + Sp.	10,0
10^h 20′ „	„ „	„ + Sp.	3,0
10^h 30′ „	„ „	„ + Sp.	3,0

9^h 500 g Wasser			Diurese
(hoch gelegen)	Diurese	10^h	180,0 (1001)
9^h 15′	25,0	10^h 15′	120,0 (1002)
9^h 30′	25,0	10^h 30′	35,0
9^h 45′	82,0 (1004)	11^h	30,0

9^h 40′ 240 g Wasser	(hoch gelegen)	Albuminurie	Diurese
10^h	„ „		15,0
10^h 15′	„ „	00	25,0
10^h 30′	„ „	00	95,0
10^h 45′		00	45,0
11^h		00	24,0

9^h 25′ 120 g Wasser			Diurese
(flach gelegen)	Diurese	10^h 15′ (flach gelegen)	8,0
9^h 45′ „ „	12,0	10^h 30′ „ „	8,0
9^h 55′ „ „	7,0	10^h 40′	6,0
10^h 05′ „ „	6,0		

9^h 28′ 120 g Wasser	Diurese		Diurese
9^h 40′ auf	8,0	10^h 20′ auf	9,0
9^h 50′ „	6,0	10^h 30′ „	11,0
10^h „	9,0	10^h 40′ hoch gelegen	**15,0**
10^h 10′ „	15,0	11^h	**25,0** (1014)

Tritt bei dem Individuum aus irgendeiner Ursache eine kurzdauernde Albuminurie auf, bevor die Diurese in Gang kommt, also etwa eine viertel Stunde vorher, so setzt die Diurese dessenungeachtet ein, und nimmt einen normalen Verlauf. Doch kann der Beginn der Polyurie manchmal eine Verzögerung erleiden. Selbstverständlich fällt die Albuminurie während der stärksten Diurese auf ein Minimum resp. Null herab. — Auch eine Zufuhr von Kochsalz, entweder zugleich mit dem Wasser oder im Verlaufe der Diurese, vermag die letztere nicht wesentlich zu beeinflussen.

	Albuminurie		Diurese
8^h 55′ 500 g Wasser	Albuminurie	00	
9^h 15′	„	00	25,0
9^h 15′ bis 9^h 18′ Kompression			
9^h 30′ hoch gelegen	„	+ #	35,0
9^h 45′ „ „	„	Sp.	70,0
10^h „ „	„	Sp.	180,0
10^h 15′	„	00	190,0
10^h 30′	„	00	60,0
10^h 45′	„	00	30,0
im Mieder auf			
11^h	„	00	20,0
11^h 15′	„	00	8,0
11^h 30′	„	00	8,0
12^h	„	00	8,0

Beginn der Diurese 35′
Maxim. „ „ 1,20^h
Im Sediment von 9^h 30′ bis 10^h 30′ keine Zylinder.

			Harnmenge
8h 55′	500 g Wasser		
9h 15′		Albuminurie 00	15,0
	Kompression		
9h 30′		„ + ♯	20,0
9h 45′		„ + +	10,0
10h		„ + Sp.	10,0
10h 15′		„ + 0	40,0
10h 30′		„ 00	130,0
10h 45′		„ 00	180,0
	im Mieder auf		
11h		„ 00	140,0
11h 15′		„ 00	10,0
11h 30′		„ Sp.	8.0
2h		„ Sp.	
4h		„ 0	

Beginn der Diurese 1,20h
Maxim. „ „ 2h
Dauer „ „ 2,50h

Im Sediment von 9h 30′ bis 10h 15′ keine Zylinder.

		Albuminurie	+ Sp	Harnmenge
10h	auf			
	240 g Wasser, gekniet			
10h 12′	gekniet	„	+ +	5,0
10h 25′	hoch gelegen	„		10,0
10h 35′	„ „	„	Sp.	20,0
10h 45′	„ „	„	0	47,0 (1003)
10h 55′	„ „	„	0	82,0 (1001)
11h 07′	Kompression	„	+ ‖	50,0 (1002)
11h 17′	hoch gelegen	„	+ ♯	13,0
11h 27′	„ „	„	+ +	9,0
11h 37′	auf	„	+ +	7,0

Beginn der Diurese 35′
Maxim. „ „ 55′
Dauer „ „ 75′
Menge 230

b) Die Kochsalzausscheidung.

Als Zweites wurde geprüft, wie sich die Kochsalzausscheidung bei Orthotikern in eiweißfreien und eiweißsezernierenden Perioden verhält. Diese Versuche waren deswegen von Interesse, weil es sich nicht um schwer zu konstatierende, absolute Werte, sondern nur um relative Größen in der Kochsalzausscheidung in kurzen Zeitintervallen handelte.

Die Versuche wurden auf zweierlei Weise ausgeführt:

a) Prüfung der Kochsalzausscheidung in kurzen Zeitintervallen nach Zufuhr von NaCl,
b) im Kochsalzgleichgewicht im Hungerzustande.

Eine Kochsalzzufuhr per os führte fast in allen Fällen zu einer raschen Kochsalzausscheidung im Harne und machte sich 15 bis 20 Minuten nach der Kochsalzzufuhr bemerkbar.

Zeit		Harnmenge	NaCl
$9^{h}\,50'$	1 g NaCl		11,70*)
$10^{h}\,07'$		12,0	16,38
$10^{h}\,21$		14,0	16,96
10^{h}	1 g NaCl		9,36
$10^{h}\,10'$		10,0	9,36
$10^{h}\,20'$		9,0	12,87
$10^{h}\,30'$		10,0	11,70
$10^{h}\,40'$	hochgelagert	15,0	11,70
$10^{h}\,50$	„	15,0	11,70
10^{h}			4,61
$10^{h}\,10'$	1 g NaCl	4,0	4,19
$10^{h}\,20'$		1,5	5,85
$10^{h}\,35'$	gestanden, Albuminurie + +	1,0	9,94
10^{h}	Albuminurie 00		6,78
$10^{h}\,10'$	1 g NaCl		
$10^{h}\,30'$			10,53
$10^{h}\,10'$	1 g NaCl	10,0	9,36
$10^{h}\,20'$		9,0	12,87
$10^{h}\,30'$		10,0	11,70
$10^{h}\,40'$		10,0	11,70
10^{h}	1 g NaCl		
	Albuminurie 00	—	3,74

Zeit		Harnmenge	NaCl
$10^{h}\,15'$	auf, Albuminurie + +	—	15,0
10^{h}	1 g NaCl		9,36
$10^{h}\,10'$		10,0	9,36
$10^{h}\,20'$		9,0	12,87
$10^{h}\,30'$		10,0	11,70
$10^{h}\,40'$		10,0	11,70
10^{h}			6,78
$10^{h}\,10'$	1 g NaCl		
$10^{h}\,30'$			10,63
10^{h}			4,68
$10^{h}\,10'$	1 g NaCl	4,0	4,19
$10^{h}\,20'$		1,5	5,85
$10^{h}\,35'$	gestanden, Albuminurie + +	1,0	9,94
10^{h}			10,41
$10^{h}\,10'$	1 g NaCl		10,06
$10^{h}\,20'$		6,0	11,93
$10^{h}\,30'$		6,0	12,63
$10^{h}\,45'$		13,0	11,93
11^{h}		10,0	11,82
$11^{h}\,30'$			9,13

In einer zweiten Reihe wurden die Versuche in der Weise ausgeführt, daß der Kochsalzgehalt des Harns im Hungerzustande des Individuums in einzelnen, zeitlich rasch aufeinanderfolgenden Zeitintervallen geprüft wurde. In der Regel sieht man noch nach einem 15stündigen Fasten und Dursten in dem ersten Morgenharn eine reichlichere Menge von Kochsalz als Ausdruck der Kochsalzzufuhr vom Tage vorher, worauf sich die Kochsalzmenge in einer relativ gleichmäßig abfallenden Kurve erhält. Dieses Verhalten zeigen auch die orthostatischen Individuen im eiweißfreien Harn fast regelmäßig. Tritt dagegen bei einem orthostatischen Individuum eine rasch einsetzende Albuminurie auf, wie dies etwa beim aufrechten Stehen, Knien usw. zu beobachten ist, so kommt es nicht selten zu einer Kochsalzretention in den eiweißhaltigen Harnportionen. Die Retention ist entweder sofort im Beginne der Albuminurie schon nach 3 bis 5 Minuten zu sehen, häufig aber tritt sie erst im Laufe der nächsten 5 bis 10 Minuten, also 10 bis 15 Minuten nach dem Einsetzen der Albuminurie, auf. In der Regel geht die Kochsalzretention wieder rasch zurück, d. h. das Kochsalz wird wieder in der normalen Menge oder gar darüber ausgeschieden, trotzdem die Albuminurie noch unvermindert oder in geringerem Maße anhält. Die Kochsalzretention kann aber auch, und dies sind meist Fälle, die im Beginne eine wesentlich stärkere Albuminurie gezeigt

---

*) Die Zahlen geben die Menge des NaCl in Milligramm in 5 ccm Harnmenge an.

haben, durch längere Zeit (1 bis $1^1/_2$ Stunden) andauern, wobei die Albuminurie noch in einem stärkeren Maße anhält oder aber rasch absinkend nur geringe Werte zeigen kann. Die Kochsalzretention ist sowohl eine relative, weil zumeist gleichzeitig eine verminderte Diurese zu beobachten ist, als auch in der Regel eine absolute, d. h. die einzelnen nachfolgenden Harnportionen enthalten auch absolut weniger NaCl als vorhergegangene Mengeneinheiten der vorhergegangenen Harnportionen.

Ebenso kann die nachfolgende vermehrte NaCl-Ausscheidung manchmal nicht bloß eine relative sein (vermehrte Diurese), sondern absolut höhere Werte in der Mengeneinheit des Harns erreichen.

Das verschiedene Verhalten in dem Verlauf und der Dauer der Kochsalzretention scheint bei demselben Individuum von dem raschen Einsetzen und der Stärke der Albuminurie abhängig zu sein, womit aber keineswegs gesagt sein soll, daß jede stärkere Albuminurie eine längere Kochsalzretention zur Folge haben muß, ebensowenig wie etwa jede durch längere Zeit andauernde, geringe Albuminurie keineswegs immer von einer anhaltenden Kochsalzretention begleitet ist.

VI.				Harnmenge	Kochsalz
10h					11,70
10h 05′		Albuminurie	00	4,0	11,70
10h 10′	Kompression	„	00	2,5	11,71
10h 15′	lordotisch gelegen	„	+ #	2,5	10,53
10h 20′	auf	„	Sp.	1,5	10,53
10h 40′	gelegen	„	Sp.	1,5	11,70
10h 45		„	Sp.	1,5	11,70
VII.					
9h 30′		Albuminurie	00		11,70
9h 40′		„	00	10,0	11,46
9h 45′	Kompression	„	Sp.	5,0	3,06
9h 50′	hochgelagert	„	++	15,0	2,34
10h		Albuminurie	00		14,4
10h 5′	lordotisch gelegen	„	00	3,0	11,70
10h 12′	„ „	„	00	4,0	11,70
10h 17′	Kompression	„	00	2,5	11,11
10h 27′	lordotisch gelegen*)	„	+ #	2,5	10,53
(Geringe Albuminurie: Verminderte Diurese + Kochsalzretention.)					
10h 30′		Albuminurie	00		10,53
10h 45′	gekniet	„	+ #	1,5	?
11h 05′	auf	„	+ #	2,0	6,43
11h 20′	gelegen	„	+ #	2,0	7,60
10h		Albuminurie	00		13,80
10h 10′		„	00		12,51
10h 15′	Kompression	„	$^1/_2$ Prom.	7,0	7,51
10h 25′	hochgelegen	„	$^1/_4$ Prom.	12,0	12,51
10h 35′	„	„	++	12,0	11,11
10h 40′	gekniet	„	++	6,0	10,53

*) Beine abwärts.

				Harnmenge	Kochsalz
10^h		Albuminurie	00		12,87
10^h 10′	gekniet	„	+ #	3,0	10,53
10^h 25′	auf	„	+ +	5,0	8,19
10^h		Albuminurie	00	7,0	11,82
10^h 10′	gekniet	„	+ #	4,0	7,31
10^h 25′	auf	„	+ #	8,0	6,19
10^h 35′	„	„	+ +	8,0	9,94
10^h	gekniet	Albuminurie	5 Prom.	3,0	3,74
10^h 10′	auf	„	+ +	5,0	11,70
10^h 15′	„	„	Sp.	14,0	16,38
10^h 20′	Kompression	„	+ +	5,0	13,47
10^h 30′	gelegen	„	Sp.	3,0	16,38
10^h 40	„	„	Sp.	3,0	16,73
9^h		Albuminurie	00		17,0
9^h 10′		„	00	6,0	17,0
	1′ Kompression				
9^h 25′		„	+ #	10,0	17,0
9^h 35′		„	+ #	2,0	14,4
9^h 45′		„	+ #	5,0	13,5
10^h 05′		Albuminurie	+ #	8,0	13,6
10^h 15′		„	+ #	10,0	11,6
10^h 30′		„	+ #	10,0	9,6
11^h		„	+ +		6,4
2^h		„	+ +		
4^h		„	+ 0		
7^h		„	00		

Im Sediment von 9^h 25′ bis 10^h 15′ granulierte und Epithelzylinder.
Im Sediment von 2^h hyaline Zylinder.

9^h 10′		Albuminurie	00	18,6
9^h 20′		„	00	12,0
	30′ Kompression			
9^h 32′	hochgelegen	„	Sp. #	10,0
9^h 45′		„	0 #	4,0
9^h 55′		„	+ #	4,0
10^h 10′		„	+ #	6,0
10^h 45′		„	+ Sp.	10.0
11^h		„	00	20,0

Ein wichtiger Befund war in jenen Fällen zu erheben, in denen eine länger andauernde Kochsalzretention zu beobachten war. Untersucht man in solchen Fällen die einzelnen Harnportionen auf das Vorhandensein von morphologischen Elementen, so zeigt es sich, daß es gerade in jenen Fällen, und zwar in der Regel erst in späteren Zeitperioden, zur Ausscheidung von Zylindern kommen kann, in denen eine protrahierte NaCl-Retention stattgefunden hat. Es wurde bereits früher erwähnt, daß sich in positiven Fällen eventuelle Zylinder bei der orthostatischen Albuminurie meist nicht in den ersten eiweißhaltigen Harnportionen, sondern erst nach einiger Zeit, d. h. in später sezernierten Harnportionen, nachweisen lassen, wobei man manchmal den Eindruck

hat, als ob die Zylinder durch die vermehrte Diurese ausgeschwemmt würden. Die Ausscheidung der Zylinder scheint demnach mit einer länger andauernden Kochsalzretention einherzugehen, während dagegen auch länger andauernde Albuminurien ohne protrahierte Kochsalzretention zu keiner Zylindrurie führen. Wir sehen ferner gleichzeitig mit der Kochsalzretention und Zylindrurie fast ausnahmslos eine länger andauernde Verminderung der Harnmenge einhergehen, so daß das Trias der Symptome, nämlich die Oligurie, Zylindrurie und Kochsalzretention, öfter miteinander verbunden einhergeht und diesbezüglich an akute nephritische Prozesse erinnert.

Eine Erklärung für diese Befunde ist wohl nur schwer zu geben. Man könnte sich aber vorstellen, daß es in solchen Fällen durch die Zirkulationsstörungen vielleicht zu einer Kochsalzretention in den Nieren und einem konsekutiven Ödem in derselben (verminderte Harnmenge) oder umgekehrt in erster Linie zu einem Ödem und dann zu einer sekundären Kochsalzretention in den Nieren kommt, und daß dieses Ödem einerseits die Oligurie und Kochsalzretention, andererseits die Bildung und Ausscheidung von Zylindern verursacht. Dafür spräche auch das rasche Verschwinden der Zylinder nach einer Albuminurie, nachdem eine Polyurie einsetzt und die Kochsalzretention zurückgegangen ist.

Ob während einer Albuminurie tatsächlich eine Kochsalzretention in den Nieren erfolgen kann, ist bisher nicht untersucht worden. Der Kochsalzgehalt der einzelnen Organe variiert scheinbar nach der Kochsalzaufnahme, er scheint dagegen vom Kochsalzgehalt des Blutes relativ unabhängig zu sein, denn die Niere hat einen wesentlich höheren Kochsalzgehalt als das Blut oder andere Organe desselben Organismus.

Ich habe zur Klärung dieser wichtigen Frage eine Reihe von Untersuchungen an Kaninchen vorgenommen; die Resultate sind zum Teil noch ausständig, zum Teil aber haben sie ein scheinbar wichtiges Resultat ergeben.

Wenn man bei einem Kaninchen durch Abklemmen der Nierenvene durch 2 bis 3 Minuten eine starke Stauung in einer Niere hervorruft, wenn diese Stauung nach Lüftung der Klemme nach einiger Zeit wieder bis nahezu zur Norm zurückkehrt und man dann das normale Organ und das gestaute Organ einer chemischen Untersuchung in bezug auf den Kochsalzgehalt unterwirft, so zeigen sich unter Umständen wesentliche Unterschiede zugunsten der gestauten Niere. Ihr Kochsalzgehalt ist größer, und zwar in höherem Maße, als es etwa der geringen Vermehrung des Blutes entsprechen würde*). Die histologische Untersuchung solcher Nieren zeigt eine Quellung und Verbreiterung der Zellen, eine Quellung der Kerne und der Epithelien der Tubuli, die als Zeichen eines Ödems dieser Zellen aufgefaßt werden könnten.

Ich bin selbstverständlich keineswegs geneigt, schon aus diesen spärlichen Befunden Schlüsse zu ziehen, um so mehr, als ich aus weiteren

---

*) Normale Niere . . . . Gewicht 3,4094 g, NaCl 0,008778, pro g 0,000258.
Nicht dec. gestaute Niere „ 3,2178 „ „ 0,012870, „ „ 0,000420.

Untersuchungen noch eine Bestätigung und Klärung dieser interessanten Frage erwarte, wollte aber diese Beobachtung nur als einfache Tatsache hinstellen.

6. Die Funktionsstörungen in den Nieren bei der Albuminurie gesunder Individuen.

In diesem Abschnitt meiner Arbeit komme ich auf jene Albuminurien und Funktionsstörungen der Nieren zu sprechen, die bei normalen Individuen durch mechanische Momente erzielt werden können. Diese Untersuchungen sollen vor allem den Beweis liefern, daß die Albuminurie in diesen Fällen im Wesen der orthostatischen Albuminurie vollständig gleichgestellt werden muß, und damit beweisen sollen, daß mechanische Momente tatsächlich imstande sind, nicht bloß vorübergehende Albuminurien im Sinne der orthostatischen Albuminurie zu

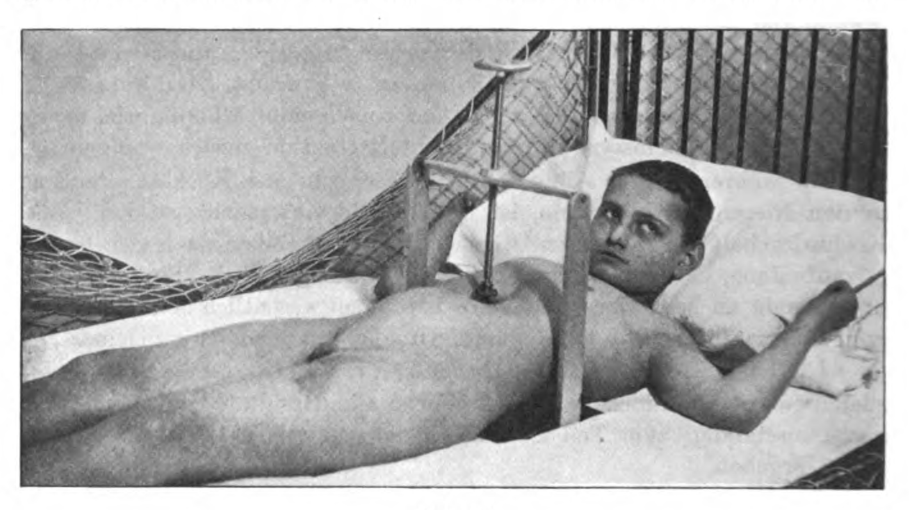


Abb. 27.

erzeugen, sondern auch die Nierenfunktion in ganz ähnlicher Weise zu beeinflussen, wie wir es bei der orthostatischen Albuminurie gesehen haben.

Die Albuminurie läßt sich, wie ich bereits erwähnt habe, bei normalen Individuen durch Imitation der Lordose orthostatischer Individuen erzielen. Denselben Effekt erreicht man durch einen Druck auf die Wirbelsäule, der unter dem Brustbein durch die Bauchdecken geübt wird. Derselbe ist leicht auszuführen, wenn man die Bauchdecken durch entsprechende Lagerung des Patienten möglichst entspannt. Der Druck kann ein leichter sein, muß aber gleichmäßig und auf einen Punkt gerichtet werden. Am besten geht man in der Weise vor, daß man der pulsierenden Aorta nach rechts ausweicht und den rechten Wirbelsäulenrand unter dem vierten Finger der rechten Hand fühlt, während man mit dem Mittelfinger den Druck ausübt. Die Kompression

braucht bloß 1 bis 3 Minuten zu dauern, die Atmung soll dabei eine möglichst freie sein, und sie ist in der Regel auch bloß beim ersten Versuch infolge psychischer Momente leicht behindert. Ich habe mir für diese Versuche eine Pelotte konstruiert, deren Druckwirkung durch ein enges Gewinde langsam und vorsichtig angewandt werden kann. Dabei ist es (ebenso wie bei der Kompression mit den Fingern) zu vermeiden, daß die Pelotte seitlich von der Wirbelsäule, etwa durch Lageveränderungen des Patienten oder Verschieben der Pelotte, seitlich abrutscht und der Druck bloß die seitlich der Wirbelsäule gelegenen Weichteile trifft. Bei entsprechend angewendetem Druck sieht man eine leichte Stauung der oberflächlichen Bauch- und Schenkelvenen. Manchmal, bei länger dauerndem Druck, kommt es geradezu zur Bildung einer sichtbaren rechtsseitigen Kollateralbildung am Abdomen (Abb. 27).



Abb. 28.

Endlich hatte ich Gelegenheit, Albuminurien bei einzelnen normalen Individuen zu beobachten, die die körperliche Fähigkeit und Geschicklichkeit besaßen, ihre Wirbelsäule in der Weise extrem zu lordosieren, daß sie nach rückwärts gebeugt auf den Händen und Füßen zu stehen kamen („Bogen“) (Abb. 28).

a) Die Albuminurie.

Die Albuminurie tritt auf Lordosieren und Kompression sehr rasch auf, um dann rasch wieder zu verschwinden. — Der Eiweißgehalt ist in der Regel ein hoher und kann manchmal ganz ähnlich wie bei der orthostatischen Albuminurie in den nächstfolgenden Minuten noch zunehmen. Anderseits fällt aber das außerordentlich rasche Absinken der Albuminurie auf. Ich habe sehr starke Albuminurien schon nach 5 bis 10 Minuten volländig schwinden gesehen, obwohl die Kinder keine horizontale Körperlage eingenommen haben. Die Albuminurie ist stets mit der Ausscheidung der essigsäurehaltigen Körper verbunden. Derselbe ist genau wie bei der orthostatischen Albuminurie auch noch einige Zeit nach dem Abklingen der Albuminurie zu beobachten. Kommt es aber zu einer hochgradigen Albuminurie, so fällt unter Umständen eine weitere interessante Beobachtung auf. Auf der Höhe der intensiven Albuminurie sehen wir ausschließlich Serumalbumin im Harn auftreten, während der essigsäurefällbare Körper vollständig fehlt. Schon kurze Zeit darauf, meist nach 3 bis 5 Minuten, ist aber der essigsäurefällbare Körper nachweisbar und zugleich damit eine deutliche Verminderung der Albuminurie zu beobachten, worauf dann in der Regel die Ausscheidung des Serumalbumins meist unter Zunahme des essigsäure-

fällbaren Körpers weiter zurückgeht. Die hochgradigen Albuminurien durch extreme Lordose und Kompression verhalten sich demnach in ihrer chemischen Beschaffenheit im Beginne der Albuminurie mitunter wie eine nephritische Albuminurie, um dann rasch die chemischen Eigentümlichkeiten der orthostatischen Albuminurie anzunehmen. Der zeitliche Verlauf dieser Albuminurien verhält sich demnach unter Umständen ähnlich wie die Albuminurie bei echten ausklingenden Nephritiden, die auf der Höhe ausschließlich Serumalbumine im späteren Stadium daneben auch den essigsäurefällbaren Körper nachweisen lassen.

Die beschriebenen hochgradigen Albuminurien, die unter dem Einfluß einer maximalen Wirkung eines mechanischen Einflusses (extreme Lordose, mechanische Kompression) durch eine vorübergehende schwerere Zirkulationsstörung entstehen, zeigen danach in bezug auf die chemische Eigenschaft der ausgeschiedenen Eiweißkörper, als auch auf den eigentümlichen Verlauf der Eiweißkomponenten eine große Ähnlichkeit mit einer akuten resp. abklingenden Nephritis und sie beweisen, daß durch Zirkulationsstörungen allein eine der entzündlichen Nierenveränderungen eigentümliche Albuminurie auch bei gesunden Nieren zustande kommen kann. Ganz dieselben Beobachtungen kann man auch bei orthostatischen Individuen machen, wenn man dieselben den gleichen eiweißprovozierenden Einflüssen aussetzt. — Daß die beschriebenen Befunde mit einer latenten Nephritis nichts zu tun haben, dafür bürgt die eingehendste Beobachtung der Kinder durch viele Monate.

Ein einmaliges Einsetzen eines mechanischen Momentes im Sinne einer maximalen Zirkulationsstörung vermag demnach bei normalen und orthostatischen Individuen eine kurzdauernde Albuminurie zu erzeugen, die sich in ihren chemischen Eigenschaften mit der Nephritis resp. einer abklingenden Nephritis deckt, während geringgradige Zirkulationsstörungen eine „orthostatische Albuminurie" zur Folge haben. Durch eine wiederholte Einwirkung mechanischer Ursachen ist man ferner imstande auch bei normalen Individuen in ganz kurzen Zeitintervallen wiederholt Albuminurien zu erzielen.

Zu bemerken ist, daß, wie bereits erwähnt wurde, ganz ähnlich wie bei orthostatischen Kindern in einer korrigierten Haltung, auch bei normalen Kindern ein rasches Schwinden der Albuminurie in einer aufrechten Körperhaltung auftritt, indem eine selbst hochgradige Eiweißausscheidung nach 10 bis 15 Minuten abklingen kann. Dieses rasche Schwinden der Albuminurie tritt jedoch nur dann ein, wenn der mechanische Insult, resp. die Zirkulationsstörung durch k u r z e Z e i t eingewirkt hat. Dieser Umstand beweist, daß sich die künstliche Albuminurie bei normalen Kindern in ihrem Wesen vollständig mit der spontanen Albuminurie der Orthostaten deckt. In den ersteren Fällen schwindet die künstliche Albuminurie spontan, weil in diesen Fällen eine pathologische Lordose spontan fehlt, in den letzteren Fällen dagegen muß die spontane Albuminurie erst durch das Beheben der pathologischen Lordose künstlich aufgehoben werden.

Die Albuminurie auf eine extreme Lordose kann, wie ich es bei dem „Bogen“ gesehen habe, bereits nach 20 bis 30 Sekunden auftreten. — Es scheint dabei überhaupt weniger die Dauer als vielmehr das plötzliche Einsetzen des mechanischen Momentes von Bedeutung zu sein, wobei genau wie bei der orthostatischen Albuminurie in erster Linie eine fixierte Haltung notwendig ist. Es ist demnach das rasche Auftreten und der Verlauf der Albuminurie von dem raschen Einsetzen des Insultes und von der Dauer des ursächlichen Moments abhängig, während die Größe der Albuminurie hauptsächlich mit der Intensität des Insultes in Zusammenhang zu bringen ist. Dies gilt sowohl von der orthostatischen Albuminurie als auch von der Albuminurie gesunder Kinder. Dies erklärt uns auch die Beobachtung bei den orthostatischen Individuen, daß die Albuminurie nach dem Aufstehen am stärksten ist (wobei noch andere Momente eine wesentliche Rolle spielen können, vor allem das Ankleiden, bei dem, wie man sehen kann, das Festmachen des Rockes bei Mädchen, das rückwärtige Befestigen der Hosenträger der Knaben regelmäßig eine starke Lordose provozieren) und daß die Albuminurie tagsüber im Laufen, Gehen, Treppensteigen usw. geringer ist oder fehlt, weil die Wirbelsäule in fortwährender statischer Bewegung sich befindet, d. h. unter diesen Umständen ihre pathologische Form nicht andauernd erhält.

Andererseits aber kann ein durch lange Zeit einwirkender Insult, z. B. eine länger dauernde fixierte extreme Lordose unter Umständen zu einer konstanten, 24 bis 48 Stunden dauernden, sogar mit einer Zylindrurie verbundenen Albuminurie führen, wie ich es schon im Beginne meiner Beobachtungen gesehen habe. Zwei Knaben, die durch mehrere Wochen in Spitalsbeobachtung waren, machten auf eigene Faust die von mir vorgenommenen Lordoseversuche als „Turnübung“ in der Weise nach, daß sie den Oberkörper im Knien über ein niederes Gestell extrem nach rückwärts überbeugt hielten und in dieser Stellung durch längere Zeit verblieben. Bei beiden trat eine Albuminurie und Zylindrurie auf, die trotz Bettruhe durch 24 resp. 48 Stunden anhielt, dann aber definitiv verschwand. Der eine Knabe war ein normales Individuum, der andere ein typischer Orthotiker. — Bei keinem der beiden Knaben wurden weder vorher noch nachher irgendwelche Erscheinungen von Nephritis beobachtet. Diese Fälle erinnerten mich an die Beobachtung, die ich kurz vorher gleichfalls auf der Klinik Escherich gelegentlich des Jubiläums-Kinderfestzuges in Schönbrunn gemacht habe. Es wurde ein 12jähriges Mädchen mit Erbrechen hereingebracht. Das Kind war an diesem Tage durch mehrere Stunden gestanden und ist anschließend daran plötzlich an Ohnmacht und Erbrechen erkrankt. Im Harn fand sich reichlich Eiweiß sowie Zylinder und rote Blutkörperchen. Diese Erscheinungen, die fieberlos verliefen, gingen auffallend rasch schon nach ca. 48^h zurück, ohne irgendwelche Begleit- und Folgeerscheinungen zu zeigen. Nach der Heilung des akuten Anfalles war bei dem Kinde eine typische orthostatische Albuminurie und eine starke Lordose. hingegen keinerlei nephritische Erscheinungen nachzuweisen. Diese

Beobachtung würde etwa den Befunden Fischls an lordotischen Kaninchen entsprechen, bei denen er nach einiger Zeit die Anzeichen einer Nephritis konstatieren konnte.

b) Die Wasserausscheidung.

In gleicher Weise wie bei den orthostatischen Individuen habe ich die Wasserausscheidung auch bei den gesunden Kindern im normalen Zustand und während einer Eiweißausscheidung geprüft. Ich kam dabei zu ganz ähnlichen Resultaten, indem ich feststellen konnte, daß auf eine Wasserzufuhr auch bei gesunden Individuen in einer horizontalen Körperlage und insbesondere in der beschriebenen Hochlagerung in den meisten Fällen eine starke Diurese auftritt, die in 20 bis 30 Minuten nach der Flüssigkeitsaufnahme beginnt, nach zirka 40 Minuten ihren Höhepunkt erreicht und etwa 1 bis 1½ Stunden andauert. In einer aufrechten Körperstellung ist hingegen auch bei normalen Kindern eine Diurese nicht immer und auch dann in der Regel nur in geringerem Maße zu beobachten. Wir sehen demnach, daß die Diurese nach einer Flüssigkeitsabnahme auch bei normalen Individuen und normaler Nierenfunktion durch das einfache statische Moment in gleicher Weise wie bei einem orthostatischen Individuum beeinflußt werden kann.

Wenn sich diese Beobachtung in allgemeinerem Sinne bestätigen sollte, so könnten wir daraus schließen, daß die Fähigkeit der Niere, bei einer gesteigerten Wasserzufuhr eine wesentlich gesteigerte Arbeit zu leisten, in einer aufrechten Körperstellung eine geringere ist wie in einer horizontalen Körperlage. Ferner habe ich auch bei normalen Kindern die Beobachtung machen können, daß eine vor dem Beginne der Diurese einsetzende kurzdauernde Albuminurie die Diurese nicht vollständig aufzuheben vermag, sondern daß dieselbe mitunter nur eine Verzögerung oder Verminderung erleidet. Ebenso wird in den meisten Fällen durch eine, während einer Diurese einsetzende Albuminurie die erstere in ihrem weiteren Verlauf nicht vollständig aufgehoben. Nur rasch einsetzende extreme Albuminurien scheinen eine bereits in Erscheinung getretene Polyurie plötzlich und andauernd, oder zumindest für einige Zeit, unterbrechen zu können, obwohl die Albuminurie selbst einen raschen Rückgang zeigt.

9h 35′	240 W (auf)	
10h 05′		25,0
10h 15′		8,0
10h 25′		8,0
10h 45′		10,0
11h 05		10,0
11h 15′		7,0
11h 30′		10,0
11h 45′		6,0
12h		10,0

		Diurese
9h 15′	250 W. (zu Bett)	
9h 40′		20,0
9h 50′		30,0
10h 05′		40,0
10h 20′		80,0
10h 35′		40,0
10h 45′		10,0
9h 10′	240 W. (hochgelagert)	
9h 35′	"	12,0
9h 50′	"	25,0

10h 05′	(hochgelagert)	27,0	10h 30′	(auf)	12,0
10h 17′	„	75,0	11h	„	30,0
10h 27′	„	48,0	11h 30′	„	20,0
10h 37′	„	47,0			
10h 47′	„	47,0	9h 30′	240 W (flach gelegen)	
	Beginn der Diurese 40′		9h 40′	„ „	10,0
	Maxim. „ „ 60′		9h 50′	„ „	10,0
	Dauer „ „ 90′		10h	„ „	10,0
	Menge 270		10h 10′	„ „	15,0
			10h 20′	„ „	13,0
9h 25′	240 W (auf)	Diurese	10h 30′	„ „	15,0
10h 05′	„	8,0	10h 40′	(hochgelagert)	17,0
10h 15′	„	8,0	10h 50′	„	26,0 (1010)

9h 25′	240 W. (auf)	Diurese	
9h 45′		10,0	Albuminurie 00
9h 55′		11,0	
10h 05′		20,0	
10h 20′		32,0 (1004)	
	Bogen		Albuminurie ++
10h 32′		7,0	
10h 42′		5,0	
10h 52′		8,0	Albuminurie Sp.
11h		3,0	„ Sp.

9h 10′	240 W. (zu Bett)		Albuminurie 00
9h 25′		8,0	„ 00
9h 35′	Kompression	12,0	„ ++
	1 g Kochsalz		
9h 50′	(hochgelagert)	25,0	Albuminurie ++
10h 05′		27,0	„ +0
10h 17′		75,0 (1002)	„ 0
10h 27′		48,0 (1004)	„ 0
10h 37′		45,0	
10h 47′		45,0	
11h 15′		62,0	
11h 30′		30,0	
11h 45′		23,0	

Beginn der Diurese 40′
Maxim. „ „ 60′
Dauer „ „ 120′

9h 10′	240 g W. (zu Bett)		Albuminurie 00
bis 9h 35′	Kompression		
9h 35′	(gelegen)	12,0	Albuminurie ++
9h 50′	„	25,0	„ ++
10h 05′	„	27,0	„ +0
10h 17′	„	75,0 (1002)	„ 00
10h 27′	„	48,0 (1004)	„ 00
10h 37′	„	48,0	„ 00

Beginn der Diurese 40′
Maxim. „ „ 60′
Dauer „ „ 90′
Menge 238.

c) Die Kochsalzausscheidung.

Die Versuche wurden in gleicher Weise wie bei den orthostatischen Individuen vorgenommen. Mit dem Einsetzen der Albuminurie trat

häufig zugleich oder kurz danach eine Kochsalzretention auf, die in den meisten Fällen nur ganz kurze Zeit anhielt und in der Regel mit einer Verminderung der Harnmenge verbunden war. Blieb hingegen die NaCl-Retention durch längere Zeit bestehen, (womit ganz ähnlich wie bei den orthostatischen Individuen eine verminderte Diurese verbunden war) so konnte es unter Umständen auch bei den normalen Individuen in den späteren Harnportionen zu einer Ausscheidung von hyalinen und granulierten Zylindern kommen, die in der Regel rasch wieder verschwanden. Eine eigentümliche Beobachtung machte ich in einzelnen Fällen, in denen eine sehr kurze (20 bis 30 Sekunden) andauernde extreme Lordose (Bogen) die Ursache der Albuminurie war. Es konnte in solchen Fällen die Kochsalzretention der Albuminurie vorausgehen, d. h. es war in der sofort nach dem Lordosieren entleerten Harnportion eine deutliche Kochsalzretention nachzuweisen, während sich das Eiweiß erst in der nächsten Harnportion zeigte. Ich konnte sogar Fälle beobachten, in denen auf einen leichten Insult (Kompression, Knien) zwar keine Albuminurie, dagegen eine kurz andauernde Kochsalzretention nachzuweisen war.

Es scheint demnach, daß die Kochsalzretention der Albuminurie vorausgehen kann, und daß sie unter Umständen sogar ohne Albuminurie in Erscheinung zu treten vermag. In anderen Fällen ist die Kochsalzretention im Beginne der Albuminurie geringer als in dem nächsten Zeitintervalle, ohne daß die Albuminurie eine deutliche Vermehrung zeigen müßte. Wir haben aber gesehen, daß die Albuminurie nach dem Insult in manchen Fällen noch einige Zeit anzusteigen pflegt, so daß sich die durch kurze Zeit ansteigende Kochsalzretention im allgemeinen mit dem Verlaufe der Albuminurie decken würde.

				Harnmenge	Kochsalz
9^h 15′		Albuminurie	00		15,40
		2 g Kochsalz			
9^h 35′		Albuminurie	00	15,0	16,14
II.					
10^h		Albuminurie	00		10,41
10^h 10′		„	00		10,06
		1 g Kochsalz			
10^h 20′				6,0	11,93
10^h 30′				6,0	12,63
10^h 45′				10,0	11,93
11^h				10,0	11,82
11^h 30′					9,83
10^h		Albuminurie	00		9,83
		1 g Kochsalz			
10^h 20′		Albuminurie	00		14,74
10^h 30′	Kompression	„	+Sp.	6,0	11,11
10^h 40′	auf	„	Sp.	8,0	12,87
10^h 50′	hochgelagert	„	00	12,0	13,10
11^h 05	„	„	00	9,0	13,33

				Harnmenge	Kochsalz
10^h		Albuminurie	00		8,43
		1 g Kochsalz			
10^h 15′	auf	Albuminurie	00	15,0	10,65
10^h 18′	lordot. gest.	„	Sp.	2,0	5.85
10^h 28′	auf	„	++	3,0	12,66
10^h 38′	„	„	++	12,0	12,93
10^h		Albuminurie	00		12,28
10^h 10′	Kompression	„	++	10,0	12,98
10^h 10′	gelegen	„	+Sp.	10,0	8,89
10^h 20′	„	„	Sp.	10,0	8,43
10^h 30′	„	„	Sp.	10,0	8,19
9^h 45′		Albuminurie	00		16,87
10^h		„	00	10,0	16,67
10^h 15′		„	00	12,0	15.97
		Kompression 9^h 20′ bis 9^h 35′			
10^h 30′		Albuminurie	++	10,0	12,54
10^h 45′		„	++	10,0	11,68
11^h		„	Sp.	10,0	17,64
9^h 35′		Albuminurie	00		16,38
		Kompression 9^h 50′ bis 10^h			
10^h 05′		Albuminurie	++	25,0	16,38
10^h 15′		„	Sp.	8,0	14,04
10^h 25′		„	Sp.	8,0	14,62
3^h		Albuminurie	00		15,21
		Kompression 3′			
3^h 10′		Albuminurie	++	9,0	10,53
3^h 20′		„	++	6,0	14,04
3^h		Albuminurie	00		11,28
		Kompression 5′			
3^h 10′		Albuminurie	++		8,19
3^h	auf	Albuminurie	00		12,36
3^h 05′	Bogen	„	3 Prom.	2,0	9,59
3^h 10′	auf	„	+#	2,0	10,06
3^h 10′	auf	„	1/4 Prom.	15,0	5,15
3^h 45′	im Sediment granulierte Zylinder.				
3^h	auf	Albuminurie	00		7,02
3^h 02′	Bogen	„	00	4,0	6,75
3^h 15′	auf	„	+#	6,0	9,83
3^h 27′	auf	„	00	15,0	8,89
3^h 47′	auf	„	00	20,0	8,89
		1 g NaCl.			
10^h 25′	auf	Albuminurie	00		10,65
10^h 28′	Bogen	„	++	2,0	5,85
10^h 38′	auf	„	+#	3,0	12,16
10^h 48′	auf	„	+#	12,0	11,93
10^h 15′	auf	Albuminurie	00		11,46
10^h 16′	Bogen				
10^h 25′		„	++		9,83
10^h 35′		„	+#		7,95
10^h 45′		„	+Sp.		11,58
11^h		„	Sp.		11,58

				Harnmenge	Kochsalz
10h 00'		Albuminurie	00		19,89
	Kompression 5'				
10h 10'		„	Sp.	3,0	14,28
10h 20'		„	Sp.	5,0	15,21
10h 15'		Albuminurie	00		11,46
10h 20'	Bogen				
10h 25'		„	++		9,53
10h 35'		„	++		7,95
10h 40'		„	+ Sp.		11,58
11h 05'		„	+ Sp.		11,58
9h	auf				13,80
9h 10'	gelegen	Albuminurie	00	10,0	12,51
9h 20'	Kompression	„	1/2 Prom.	7,0	12,51
9h 30'	hochgelegen	„	1/4 Prom.	12,0	7,37
9h 40'	„	„	Sp.	12,0	11,11
9h 45'	gekniet	„	++	6,0	10,53
10h	auf	„	Sp.	12,0	10,06
10h 10'	„	„	0	6,0	14,04

7. Die Funktionsstörungen in der Niere bei der Nephritis.

a) Die Albuminurie.

Vor allem sei die auffallende Tatsache erwähnt, daß mechanische Momente, wie Lordose, Kompression bei der subakuten und chronischen Form der Nephritis (im Vergleich zu jenen Wirkungen, die sie bei normalen und orthostatischen Individuen auszulösen vermögen) von einem ganz auffallend geringen Einfluß auf die Größe der Albuminurie sind. Während, wie wir gesehen haben, bei normalen und orthostatischen Individuen auf die erwähnten Insulte fast regelmäßig hochgradige Albuminurien aufzutreten pflegen, sehen wir bei nephritischen Kindern durch dieselben mechanischen Momente die bestehende nephritische Albuminurie nur in geringem Grade ansteigen; niemals konnte ich bei einer mit einer stärkeren Albuminurie einhergehende Nephritis eine wesentliche Vermehrung der Albuminurie beobachten. Diese Differenz läßt unbedingt auf einen Einfluß lokaler Ursachen in den Nieren schließen, da die Allgemeinbedingungen bei den Nephritikern und den anderen Patienten immer dieselben waren. Über die Schwankungen der Albuminurie in den Frühportionen des Harnes habe ich bereits Erwähnung getan und werde auf dieselben noch bei dem Einfluß der Körperbewegung zu sprechen kommen.

		Albuminurie Prom.	Diurese
9h	zu Bett	A 1/4	
9h 10'	Kompression	1/2	5,0
9h 20'	zu Bett	1/4	8,0
9h	auf	1/4	
9h 10'	gekniet	1/2	5,0
9h 20'	auf	1/4	8,0

		Albuminurie Prom.	Diurese
9h 10'	zu Bett	1/2	
9h 20'	Kompression	1	5,0
9h 40'	zu Bett	1/2	10,0
10h 05'	zu Bett	1	
10h 20'	Kompression	1 1/2	8,0
10h 40'	zu Bett	1	10,0
10h 50'	lordot. gelegen	1	8,0
11h 05'	gekniet	1	10,0

b) Die Wasserausscheidung.

In bezug auf die Wasserausscheidung verhielten sich die zur Untersuchung herangezogenen Nephritiker genau so wie die orthostatischen und normalen Individuen. Auf Wasserzufuhr trat in einer horizontalen Lage und bei Hochlagerung in den meisten Fällen schon nach 30—40 Minuten eine starke Diurese auf, während in einer aufrechten Körperstellung nur selten und dann immer eine geringere Diurese zu beobachten war. Bemerkenswert erscheint der Umstand, daß sich auf der Höhe der Diurese zwar eine der vermehrten Harnmenge entsprechende vorübergehende Verminderung der vorher bestandenen Albuminurie einstellte, daß aber ein vollständiges Verschwinden der Albuminurie, wie dies bei normalen und orthostatischen Individuen die Regel ist, nicht zu beobachten war. So verschwanden z. B. bei letzteren selbst hochgradige Albuminurien (3 bis 5 Prom.) auf der Höhe der Polyurie in der Regel prompt, während bei Nephritikern geringe Albuminurien ($^1/_4$ bis $^1/_2$ Prom.) auch auf der Höhe einer sehr stark gesteigerten Diurese noch in deutlichen Spuren nachweisbar blieben.

Die gesteigerte Diurese wurde durch eine Einwirkung des Insultes nicht wesentlich beeinflußt und es verhielten sich die Nephritiker in dieser Hinsicht ähnlich den normalen und orthostatischen Individuen. Hingegen scheint manchmal eine gleichzeitige Zufuhr von Flüssigkeit und Kochsalz gemeinsam mit dem Insult imstande zu sein, die Diurese zu verhindern.

9^h	(auf) 240 g Wasser	Diurese
9^h 10′	„	30,0
9^h 20′	„	15,0
9^h 40′	„	10,0

9^h 15′	(auf) 240 g Wasser	Diurese
9^h 45′	„	12,0
10^h	„	19,0
10^h 15′	„	9,0
10^h 30′	„	12,0
10^h 45′	„	15,0

9^h 25′	(auf) 240 g Wasser	Diurese
10^h 05′	„	8,0
10^h 25′	„	8,0
10^h 45′	„	10,0
11^h	„	8,0
11^h 15′	„	8,0

		Albuminurie	Diurese
9^h 47′	120 g Wasser	$^1/_2$ Prom.	
9^h 57′	flachgelegen		10,0
10^h 07′	„		7,0
10^h 17′			12,0
10^h 27′		Sp.	22,0
10^h 37′		Sp.	48,0 (1002)
10^h 47′		Sp.	27,0 (1002)
10^h 57′		Sp.	25,0 (1004)
11^h 15′		$^1/_4$ Prom.	17,0 (1013)

Beginn	der	Diurese	40′
Maxim.	„	„	50′
Dauer	„	„	70′
Menge	„	„	150

		Albuminurie	Diurese
9^h 15′	240 g Wasser (hochgelagert)	$^1/_2$ Prom.	
9^h 40′			20,0
9^h 50′			30,0
10^h 05′		Sp.	40,0
10^h 20′		Sp.	80,0
10^h 35′		$^1/_4$ Prom.	20,0
10^h 45′			10,0
11^h		$^1/_2$ Prom.	6,0

Beginn	der	Diurese	35′
Maxim.	„	„	65′
Dauer	„	„	80′
Menge	„	„	200

		Albuminurie	Diurese
9^h 10′	240 g Wasser (hochgelagert)	$^1/_4$ Prom.	
9^h 25′			7,0
9^h 35′			10,0
9^h 50′		Sp.	57,0
10^h 05′		Sp.	82,0 (1002)
10^h 17′		Sp.	72,0 (1002

		Albuminurie	Diurese
10^h 27′			11,0
10^h 37′			10,0
10^h 47′		$^1/_4$ Prom.	8,0

Beginn der Diurese 40′
Maxim. „ „ 55′
Dauer „ „ 70′
Menge „ „ 230

		Albuminurie	Diurese
9^h 30′	120 g Wasser	$^1/_4$ Prom.	
9^h 40′	flachgel.		8,0
9^h 50′	„		8,0
10^h	„		12,0
10^h 10′		Sp.	33,0 (1005)
10^h 20′		Sp.	22,0 (1005)
10^h 30′		Sp.	22,0 (1005)
10^h 40′	hochgel.	$^1/_4$ Prom.	16,0
11^h	„		32,0 (1008)

Beginn der Diurese 30′
Maxim. „ „ 40′
Menge „ „ 153

		Albuminurie	Diurese
10^h		$^1/_2$ Prom.	
10^h 20′	120 g Wasser		
10^h 30′	hochgel.		5,0
10^h 40′	„		7,0
10^h 50′			12,0
11^h			40,0
11^h 10′		Sp.	61,0 (1002)
11^h 20′		Sp.	47,0 (1003)
11^h 30′		Sp.	10.0

Beginn der Diurese 30′
Maxim. „ „ 40′
Dauer „ „ 60′
Menge „ „ 157

		Albuminurie	Diurese
9^h 40′	240 g Wasser (hochgel.)	$^1/_2$ Prom.	
10^h 05′			30,0
10^h 20′		Sp.	70,0
10^h 30′		Sp.	80,0
11^h		$^1/_2$ Prom.	30,0
11^h 30′		$^1/_2$ Prom.	25,0
11^h 45′		$^1/_2$ Prom.	10,0

Beginn der Diurese 20′
Maxim. „ „ 50′
Dauer „ „ 100′
Menge „ „ 240

		Albuminurie	Diursee
10^h 20′	120 g Wasser (hochgel.)	$^1/_2$ Prom.	
10^h 30′	„		5,0
10^h 40′	„		7,0

		Albuminurie	Diurese
10^h 50′			12,0
11^h			40,0
11^h 10′		Sp.	60,0 (1003)
11^h 20′		Sp.	47,0 (1002)
11^h 30′		Sp.	10,0

		Diurese
10^h	120 g Wasser	
10^h 20′	hochgel.	30,0
10^h 40′	„	65,0
11^h	„	40,0
11^h 15′	„	25,0

		Albuminurie	Diurese
9^h 40′	240 g Wasser	$^1/_2$ Prom.	
10^h 05′	hochgel.		30,0
10^h 20′	„		70,0
10^h 30′	„	Sp.	80,0
	5 g Kochsalz		
11^h	hochgel.	$^1/_2$ Prom.	30,0
11^h 30′	auf	$^1/_2$ Prom.	25,0
11^h 45′	hochgel.		10,0

		Diurese
9^h 12^h	240 g Wasser	
9^h 30′		4,0
	Kompression	
9^h 50′		48,0
10^h 05′		75,0
10^h 20′		11,0

Beginn der Diurese 40′
Maxim. „ „ 45′
Dauer „ „ 60′
Menge „ „ 120

		Diurese
9^h 05′	240 g Wasser	
bis 9^h 20′	Kompression	
9^h 22′		9,0
9^h 35′		20,0
9^h 45′		20,0
10^h		60,0
10^h 15′		20,0
10^h 30′		7,0

Beginn der Diurese 30′
Maxim. „ „ 55′
Dauer „ „ 75′
Menge „ „ 130

		Albuminurie	Diurese
9^h 40′	240 g Wasser	$^1/_4$ Prom.	
bis 9^h 20′	Kompression		
10^h 05′		$^1/_2$ Prom.	38,0
10^h 15′			60,0
10^h 30′			30,0
10^h 45′			14,0
11^h			10,0

Beginn der Diurese 25′
Maxim. „ „ 35′
Dauer „ „ 60′

9^h 10'	240 g Wasser	Diurese
bis 9^h 20'	Kompression	
9^h 20'		8,0
9^h 30'		45,0
9^h 45'		110,0
10^h		70,0
10^h 15'		60,0
10^h 30'		45,0
10^h 45'		14,0

Beginn der Diurese 20'
Maxim. „ „ 35'
Dauer „ „ 60'

9^h 35'	240 g Wasser	Diurese
9^h 50' bis 10^h	Kompression	
10^h 05'		38,0
10^h 15'		72,0
10^h 25'		92,0
10^h 35'		80,0
10^h 45'		10,0
11^h		6,0
11^h 15'		4,0

Beginn der Diurese 30'
Maxim. „ „ 50'
Dauer „ „ 75'

		Albuminurie	Diurese
9^h 10'	240 g Wasser	$^1/_4$ Prom.	
9^h 25'			7,0
9^h 35'			10,0
	1 g Kochsalz		
9^h 50'		Sp.	50,0 (1005)
10^h 05'		Sp.	80,0 (1002)
10^h 17'		Sp.	72,0 (1003)
10^h 27'		$^1/_4$ Prom.	11,0
10^h 37'		$^1/_4$ Prom.	10,0
10^h 47'			8,0
11^h 15'			15,0

9^h 30'	240 g Wasser + 1 g Kochsalz + Kompression	Diurese
9^h 40'		12,0
10^h 15'		40,0
10^h 30'		13,0
10^h 45'		7,0
11^h		6,0

9^h 30'	240 g Wasser + 1 g Kochsalz	Diurese
9^h 50'		5,0
10^h 10'		5,0
10^h 20'		3,0
10^h 30'		5,0
10^h 45'		5,0
11^h		5,0
11^h 15'		5,0

		Albuminurie	Diurese
9^h 27'		$^1/_2$ Prom.	
	120 g Wasser		
9^h 40'	flachgel.		8,0
9^h 50'	„		8,0
10^h			12,0
	1 g Kochsalz		
10^h 10'		Sp.	33,0 (1005)
10^h 20'		Sp.	22,0 (1005)
10^h 30'		Sp.	22,0 (1005)
10^h 40'	hochgel.		16,0
11^h	„	$^1/_4$ Prom.	32,0 (1008)

		Albuminurie	Diurese
9^h 25'	120 g Wasser		
9^h 45'	gelegen		15,0
9^h 55'	„		10,0
	1 g Kochsalz		
10^h 05'	gelegen		30,0
10^h 15'	„		40,0 (1004)
10^h 35'	„	Sp.	35,0
10^h 45'	„		22,0
10^h 55'	„		12,0

		Albuminurie	$^1/_2$ Prom.	Diurese
9^h 27'	120 g Wasser			
9^h 40'	flachgelegen			8,0
9^h 50'	„			7,0
10^h	„			10,0
	1 gr Kochsalz			
10^h 10'	flachgelegen	„	Sp.	33,0 (1005)
10^h 20'	„	„	Sp.	22,0 (1005)
10^h 30'	„	„	Sp.	22,0 (1005)
10^h 40'	hochgelegen	„	Sp.	16,0
11^h	„			32,0 (1008)
11^h 30'	auf	„	$^1/_4$ Prom.	40,0 (1015)

		Albuminurie		Diurese
$9^h 18'$	270 g Wasser Kompression	Albuminurie	1 Prom.	Diurese
$9^h 35'$		„	1 Prom.	10,0
	1 g Kochsalz			
$9^h 50'$		„	1/2 Prom.	25,0
10^h		„	Sp.	63,0
$10^h 15'$				70,0
$10^h 30'$				35,0
$10^h 45'$				15,0
11^h				10,0

		Diurese
$9^h 05'$	270 g Wasser Kompression + 1 g Kochsalz	Diurese
$9^h 20'$		10,0
$9^h 30'$		8,0
$9^h 40'$		15,0
$9^h 45'$		12,0
10^h		20,0
$10^h 15'$		10,0
$10^h 30'$		8,0
$10^h 20'$		110,0 ?
$10^h 35'$		40,0
$10^h 50'$		13,0
$11^h 05'$		11,0
	Beginn der Diurese	40'
	Maxim. „ „	70'
	Dauer „ „	75'
	Menge „ „	220 ?

		Diurese
$9^h 10'$	240 g Wasser + 1 g Kochsalz	Diurese
bis $9^h 27'$	Kompression	
$9^h 30'$		11,0
$9^h 40'$		12,0
$9^h 50'$		15,0
$10^h 05'$		30,0

		Diurese
$9^h 12'$	240 g Wasser	Diurese
$9^h 25'$	1 g Kochsalz	
$9^h 30'$		4,0
	Kompression	
$9^h 50'$		50,0
$10^h 05'$		75,0
$10^h 20'$		11,0

		Albuminurie		Diurese
$9^h 40'$	240 g Wasser Kompression	Albuminurie	1/4 Prom.	Diurese
$10^h 05'$				38,0
	1 g Kochsalz			
$10^h 15'$				60,0
$10^h 30'$				30,0
$10^h 45'$				11,0

		Albuminurie		Diurese
$9^h 05'$	270 g Wasser Kompression	Albuminurie	1 Prom.	Diurese
$9^h 22'$		„	1 Prom.	10,0
	1 g Kochsalz			
$9^h 35'$		„	1/2 Prom.	20,0
$9^h 45'$		„	1/2 Prom.	26,0
10^h		„	Sp.	60,0
$10^h 15'$				20,0
$10^h 30'$				8,0

c) Die Kochsalzausscheidung.

Es erschien von besonderem Interesse, die Kochsalzausscheidung auch bei den Nephritikern zu beobachten. Auf Mehrzufuhr wurde oft eine prompte Mehrausscheidung beobachtet, die sich ähnlich wie bei normalen Individuen einstellte. Auch im Kochsalzgleichgewicht war der Einfluß der mechanischen Insulte ähnlich wie bei den früheren Beobachtungen nachzuweisen.

			Diurese	Kochsalz
10^h		Albuminurie ++		16,61
10^h 10′	1 g Kochsalz			
10^h 20′		„ ++		21,06
10^h 30′		„ ++		24,57
10^h 40′		„ ++		16,96
10^h 05′			30,0	10,53
10^h 30′	5 g Kochsalz			
11^h			30,0	8,77
11^h 30′			30,0	14,62
11^h 45′			10,0	15,21
10^h	auf	Albuminurie $^1/_4$ Prom.		15,21
10^h 05′	gekniet	„ < $^1/_2$ Prom.	5,0	11,22
10^h 10′	auf	„ < $^1/_2$ Prom.	3,0	11,22
10^h 25′	„	„ ++	5,0	13,33
10^h 40′	„	„ ++	6,0	13,80
10^h 55′	„	„ ++	5,0	12,63
9^h	auf	Albuminurie $^1/_4$ Prom.		15,21
9^h 05′	gekniet	„ < 1 Prom.	5,0	11,22
9^h 10′	auf	„ < 1 Prom.	3,0	11,22
9^h 25′	„		5,0	13,33
9^h 40′	„		6,0	13,80
9^h 55′	„		5,0	12,63
10^h	gekniet		2,0	—
10^h 15′	auf			13,74
10^h 10′				16,61
10^h	1 g Kochsalz			
10^h 20′	auf			20,86
10^h 30′	„			24,57
10^h 35′	gekniet			?
10^h 45′	auf			16,96
11^h	gelegen			15,79
11^h 15′	„			17,78

Während einer Polyurie wird die Kochsalzkonzentration in den einzelnen Harnportionen selbstverständlich eine sehr geringe sein, doch scheint manchmal bei der Hochlagerung, besonders im Beginn, eine relativ vermehrte NaCl-Ausscheidung stattzufinden.

9^h 10′	240 g Wasser	Diurese	Kochsalz
9^h 20′	hochgelagert	8,0	15,21
9^h 30′		45,0	4,44
9^h 45′		115,0	2,34
10^h		70,0	2,11
10^h 15′		60,0	3,27
10^h 30′		50,0	3,51

9^h 45′	120 g Wasser	Harnmenge	NaCl
9^h 50′		10,0	11,70
10^h 05′		7,0	12,87
10^h 15′		12,0	9,94
10^h 25′		22,0	9,94
10^h 35′		48,0	3,01
10^h 45′		27,0	4,09
11^h		25,0	7,02

10^h 20′	120 g Wasser	Harnmenge	NaCl
10^h 30′	hochgelegen	5,0	15,21
10^h 40′	„	7,0	15,21
10^h 50′	„	12,0	7,69
11^h	„	40,0	2,92
11^h 10′	hochgelegen	60,0	2,34
11^h 20′	„	45,0	2,34
11^h 30′	„	30,0	1,76
12^h	auf	32,0	7,69

9^h 15′	240 g Wasser		
9^h 40′		20,0	13,45
9^h 50′		30,0	5,85
10^h 05′		40,0	2,92
10^h 20′		80,0	1,78
10^h 35′		20,0	4,09
10^h 45′		10,0	11,70
11^h		10,0	11,70

	Harnmenge	NaCl		Harnmenge	NaCl
9h 15′ 270 g Wasser			10h	60,0	2,34
9h 35′	10,0	14,31	10h 15′	70,0	1,87
9h 50′	25,0	6,78	10h 30′	35,0	3,98

In mehreren Fällen wurde bei verschiedenen (gesunden orthotischen) Kindern neben den Kochsalzbestimmungen auch die Untersuchung der einzelnen Harnportionen auf die Harnstoffmenge vorgenommen, sowie das spezifische Gewicht der in der Regel nur geringen Harnmengen bestimmt.

Dabei zeigte sich vor allem, daß trotz der verminderten Diurese das spezifische Gewicht des knapp nach dem Einsetzen der Albuminurie ausgeschiedenen Harnes in der Regel geringer war als der letzten Harnportion vor der Albuminurie. Dementsprechend war auch sowohl die Harnstoff- als auch die Kochsalzmenge deutlich verringert.

		Spez. Gew.	Harnstoff	Chloride	Albuminurie
I.	5′ gekniet	1012	11,04	8,77	++
II.	15′ gelegen	1016,5	14,88	10,53	Sp.
I.	gekniet	1018	21,88	6,54	++
II.	20′ gelegen	1022	20,48	7,26	Sp.
I.	auf	1021	13,92	11,34	Sp.
II.	5′ gekniet	1011	7,0	7,14	1 Prom.
I.	auf	1023	17,28	12,99	0
II.	10′ Kompression	1016	10,56	7,60	++

Bei einer Hochlagerung ist, entsprechend der stark vermehrten Diurese, das spezifische Gewicht des Harnes in der Regel stark herabgesetzt und die Harnstoff- und Chloridmenge vermindert, in einzelnen Fällen fand sich jedoch eine vermehrte Kochsalzmenge vor, und zwar sowohl bei normalen als auch nephritischen Kindern und orthotischen Individuen.

		Spez. Gew.	Harnstoff	Chloride	Albuminurie
I.	Kompression	1021	16,32	8,07	++
II.	30′ hochgelagert	1015	12,96	4,21	0
I.	Kompression	1019	9,84	9,94	++
II.	20′ hochgelagert	1013	5,76	4,56	Sp.
I.	gekniet	1011	7,0	7,14	1 Prom.
II.	30′ hochgelagert	1010	5,16	5,85	Sp.
Normales Kind.					
I.	Kompression	1016	10,56	7,50	++
II.	30′ hochgelagert	1018	15,55	9,01	Sp.
Nephritis.					
I.	zu Bett	1023	19,92	12,63	
II.	30′ hochgelagert	1021	17,28	2,27	
R. A., Nephritis.					
I.	zu Bett	1022	17,12	12,05 *)	
II.	30′ hochgelagert	1016	13,12	6,08 **)	

*) Zahlreiche feingranulierte Zylinder.
**) Äußerst spärliche Zylinder.

	Spez. Gew.	Harnstoff	Chloride	Albuminurie
Nephritis.				
I. zu Bett	1024	21,12	8,34	3 Prom. *)
II. 30′ hochgelagert	1006 (Menge 110)	5,28	2,57	0,9 Prom.
III. 30′ hochgelagert	1007 (Menge 80)	5,37	30,4	0,6 Prom. **)
R. J., Nephritis.				
I. 10′ Kompression	1022	8,25	4,09	+ #
II. 30′ hochgelagert	1026	18,0	7,60	0,6 Prom.

8. Die Hochlagerung bei Nephritis.

Ich möchte die bereits beschriebene Hochlagerung noch bei der Nephritis etwas eingehender besprechen. Die Beobachtungen gehören insofern in den Rahmen dieser Arbeit als sie ein Beispiel dafür bringen, daß unter Umständen auch bei der Nephritis die Albuminurie durch physikalische Momente beeinflußt werden kann.

Ich habe bereits vor $2^1/_2$ Jahren die Beobachtung gemacht, daß bei orthostatischen Individuen die Albuminurie rascher verschwindet, wenn man ihnen die Beine in der früher angegebenen Weise erhöht, und hatte zu derselben Zeit Gelegenheit, ähnliche Versuche auch bei einem 32 jährigen Patienten mit chronischer Nephritis anzustellen. Später habe ich die Lagerung auch bei anderen Nephritikern versucht und soll über die Resultate dieser Versuche kurz gesprochen werden.

Im ersten Fall handelt es sich um einen 32 jährigen Patienten, der vor zwei Jahren eine Nephritis akquirierte. Die Albuminurie betrug im Anfang 4 bis 5 Prom., ging im Laufe der Zeit in Helouan auf 2 bis 4 Prom. herab. Patient hatte außerdem eine Aorteninsuffizienz und geringe Ödeme an den Beinen. Die Albuminurie betrug bei Bettruhe regelmäßig 2 bis 3 Prom., im Anfang seines Aufenthaltes in Wien sogar 4 bis 5 Prom. Im Sediment fanden sich granulierte und Ephitelzylinder. Der Blutdruck betrug 140 mm, das Herz war stark hypertrophisch. Lautes diastolisches Geräusch an der Aorta. — Patient hatte daneben eine auffallend starke Lordose. Er soll schon als Kind einen auffallend hohlen Rücken gehabt haben. Die jetzt sichtbare Veränderung des Rückens führt er möglicherweise darauf zurück, daß er wegen der heftigen Schmerzen in der Wirbelsäule während des Rheumatismus durch mehrere Wochen auf einem Sandsack kreuzhohl liegen mußte.

Ich ließ den Patienten jeden Morgen nüchtern auf $^1/_2$ bis 1 Stunde hochlagern. Der Erfolg war ausnahmslos ein ganz auffallender. Die Diurese stieg schon nach 30 Minuten auf 80 bis 150 g, das spezifische Gewicht sank auf 1003 bis 1001, die Eiweißmenge war bis auf quantitativ nicht bestimmbare Spuren verschwunden. — Denselben Erfolg hatten auch Lagerungen, die zu irgendeinem Zeitpunkte des Tages vorgenommen wurden. Nach ca. 1 bis 2 Stunden nahm die Polyurie wieder ab, der Harn wurde konzentrierter, der Eiweißgehalt stieg langsam an,

*) Zahlreiche Zylinder und rote Blutkörperchen.
**) Ganz vereinzelte Zylinder.

war aber trotz verminderter Diurese oft noch längere Zeit sehr gering, wenn sich der Patient frei herumbewegte. Der Patient ging in der Weise vor, daß er sich täglich 2 bis 3 mal, sobald die Albuminurie stärker anstieg, auf $^1/_2$ bis 1 Stunde entsprechend lagerte, worauf jedesmal prompt die Polyurie und Verminderung der Albuminurie eintrat (Abb. 29). Auf meinen Rat schlief Patient des Nachts in einer Hängematte, nachdem auf diese Weise die Hochlagerung der Beine für den Patienten am bequemsten zu erzielen ist. Seither (es sind $1\,^1/_2$ Jahre) ist im Nachtharn selten mehr als $^1/_4$ bis $^1/_2$ Prom. Albumen vorhanden. Die Diurese ist eine normale, Zylinder wurden bei wiederholten Untersuchungennicht mehr gefunden. Bei diesem Patienten konnte ich zum ersten Male die Beobachtung machen, daß der Morgenharn, der nach

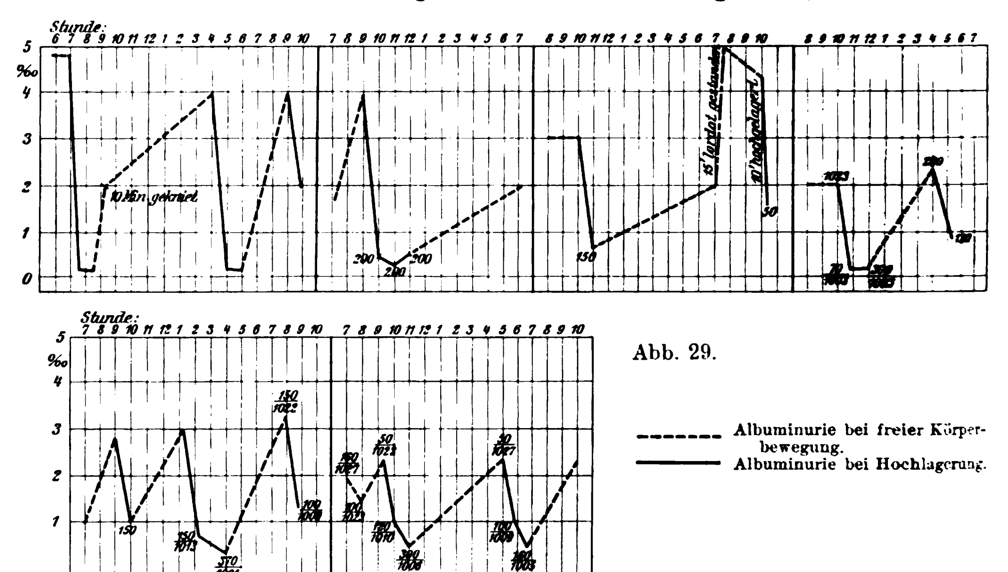


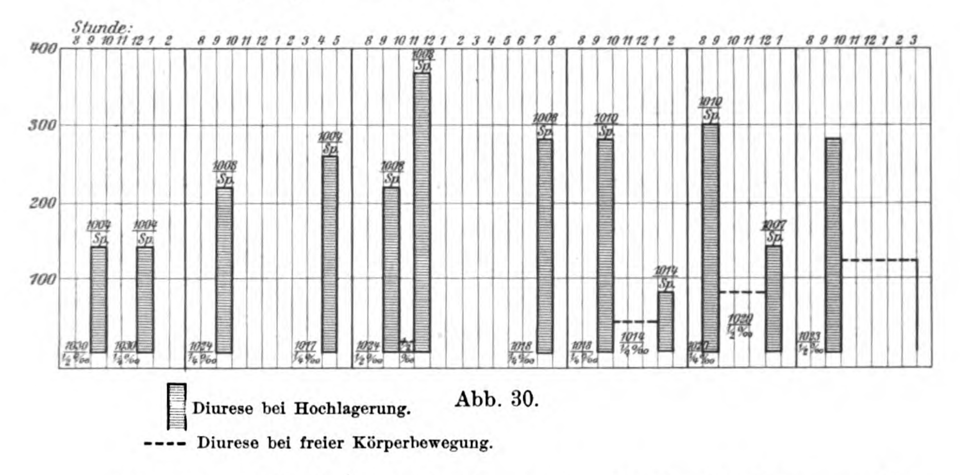
Abb. 29.

dem tiefen Schlafe entleert wurde, eiweißreicher war als die nächste Harnportion, obwohl dabei eine Polyurie nicht regelmäßig in Betracht gezogen werden konnte.

B. M., 12 Jahre, 21. X. 1911. Vor 4 Monaten Angina, 8 Tage zu Bett. Nach 3 Wochen Ödeme an den Augenlidern. Im Harn Eiweiß und Zylinder. Durch 6 Wochen Bettruhe bei dauernder Albuminurie, darauf angeblich 10 Tage eiweißfrei und außer Bett. Einsetzen der ersten Menstruation, daran anschließend neuerliche Albuminurie, die trotz Bettruhe durch 5 Wochen anhielt. Darauf war Patientin neuerdings eiweißfrei und außer Bett gewesen. Kurz darauf trat die zweite Menstruation ein, an die sich neuerdings eine bis jetzt andauernde Albuminurie anschloß.

Status praesens: Patientin im Gesicht sehr blaß, deutlich gedunsen. Der Körper sehr fettreich. Keine Ödeme. Herzdämpfung sehr groß, reicht nach rechts bis über den rechten Sternalrand, nach links 2 Quer-

finger außerhalb der Mamillarlinie. Spitzenstoß im 5. bis 6. Intercostalraum, 2 Querfinger außerhalb der Mamillarlinie palpabel. An der Herzspitze und am unteren Sternum ein lautes systolisches Geräusch hörbar. Zweiter Aortenton deutlich akzentuiert. Auch im Röntgenbilde erscheint das Herz mächtig vergrößert. Blutdruck 165 mm. Im Harn 1 Prom. Eiweiß. Im Sediment vereinzelte ausgelaugte rote Blutkörperchen, sowie fein- und grobgranulierte Zylinder.



Diurese bei Hochlagerung.

---- Diurese bei freier Körperbewegung.

Abb. 30.

Es wurde bei dieser Patientin sofort mit der Hochlagerung begonnen, wobei vorher selbstverständlich jede Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme durch 12 bis 18 Stunden eingestellt wurde. Der Erfolg war regelmäßig nachweisbar, indem eine starke Diurese auftrat und die Albuminurie nach $^1/_2$ bis 1 Stunde von $^1/_2$ bis 1 Prom. bis auf minimale Spuren verschwand, um dann in Bettruhe oder nach dem Aufstehen wieder langsam auf $^1/_4$ Prom. anzusteigen (Abb. 30).

22./X.	$^1/_2$ 8^h	früh	Albuminurie	$^1/_2$ Prom.	
	8^h	hochgeleg.	„	Spur	
	$^1/_2$ 9^h	„	„	„	
	$^1/_2 12^h$	zu Bett	Quantität nicht nachweisbar		
	12^h	„ „	„	„ „	
	$^1/_2$ 5^h	außer Bett	Albuminurie	$^1/_2$ Prom.	
	5^h	hochgeleg.	„	Spur	
	$^1/_2$ 6^h	„	„	„	
23./X.	$^1/_2$ 8^h	früh	Albuminurie	1 Prom.	
	8^h	hochgeleg.	„	Spur	
	$^1/_2$ 9^h	„	„	„	
	$^1/_2$ 1^h	zu Bett	„	„	
	10′	auf	„	$^1/_4$ Prom.	
	$^1/_2$ 5^h	außer Bett	„	$^1/_2$ „	
	5^h	hochgeleg.	„	Spur	Spez. Gew. 1004
	$^1/_2$ 6^h	„	„	„	„ „ 1004
	7^h	zu Bett	„	$^1/_4$ Prom.	
	30′	auf	„	$^1/_2$ „	„ „ 1012
	$^1/_2$ 9^h	„	„	1 „	

Datum	Zeit	Lage						
24./X.	$^{1}/_{2}\ 8^{h}$	früh	Albuminurie	$^{1}/_{2}$ Prom.				
	$^{1}/_{2}10^{h}$	flach geleg.	„	$^{1}/_{2}$ „				
	10^{h}	hoch „	„	Spur				
	$^{1}/_{2}11^{h}$	„ „	„	„				
	$^{1}/_{2}12^{h}$		„	„				
8./XI.	8^{h}	früh	Albuminurie	$^{1}/_{4}$ Prom.			Spez. Gew.	1022
	$^{1}/_{2}11^{h}$	„ zu Bett	„	$^{1}/_{4}$ „			„ „	1016
	$^{1}/_{2}12^{h}$	hochgeleg.	„	Spur			„ „	1006
11./XI.		früh	Albuminurie	Spur				
	$^{1}/_{2}11^{h}$	zu Bett	„	$^{1}/_{4}$ Prom.			Spez. Gew.	1020
	12^{h}	hochgeleg.	„	Spur	Harnmenge	135	„ „	1015
	$^{3}/_{4}\ 5^{h}$	zu Bett	„	$^{1}/_{4}$ Prom.			„ „	1036
	$^{3}/_{4}\ 6^{h}$	hochgeleg.	„	Spur	„	85	„ „	1026
14./XI.		früh	Albuminurie	$^{1}/_{4}$ Prom.			Spez. Gew.	1030
	11^{h}	flach geleg.	„	$^{1}/_{4}$ „			„ „	1030
	12^{h}	hoch „	„	Spur	Harnmenge	150	„ „	1004
15./XI.	$^{1}/_{2}9^{h}$		Albuminurie	$^{1}/_{4}$ Prom.	Harnmenge	250	Spez. Gew.	1024
	$^{1}/_{2}10^{h}$	hochgeleg.	„	Spur	„	220	„ „	1008
	5^{h}	auf	„	$^{1}/_{4}$ Prom.			„ „	1017
	6^{h}	hochgeleg.	„	Spur	„	300	„ „	1004
17./XI.	9^{h}	früh	Albuminurie	$^{1}/_{2}$ Prom.	Harnmenge	370	Spez. Gew.	1015
	11^{h}	hochgeleg.	„	Spur	„	250	„ „	1008
	10^{h}	auf	„	$^{1}/_{2}$ Prom.	„	12		
	12^{h}	hochgeleg.	„	Spur	„	370	„ „	1008
	$^{1}/_{4}\ 8^{h}$	auf	„	$^{1}/_{4}$ Prom.			„ „	1018
	9^{h}	hochgeleg.	„	Spur	„	300	„ „	1008
18./XI.	$^{1}/_{2}9^{h}$		Albuminurie	$^{1}/_{4}$ Prom.	Harnmenge	350	Spez. Gew.	1018
	$^{1}/_{2}10^{h}$	hochgeleg.	„	Spur	„	300	„ „	1010
	$^{1}/_{2}\ 1^{h}$	auf	„	$^{1}/_{4}$ Prom.	„	65	„ „	1018
	$^{1}/_{4}\ 2^{h}$	hochgeleg.	„	Spur	„	100	„ „	1014
	2^{h}	auf	„	$^{1}/_{4}$ Prom.	„	8,0		
19./XI.	8^{h}	früh	Albuminurie	$^{1}/_{4}$ Prom.			Spez. Gew.	1020
	9^{h}	hochgeleg.	„	Spur	Harnmenge	300	„ „	1010
	12^{h}	auf	„	$^{1}/_{2}$ Prom.			„ „	1020
	$^{1}/_{2}\ 1^{h}$	hochgeleg.	„	Spur	„	160	„ „	1007
14./I.	8^{h}	früh	Albuminurie	$^{1}/_{2}$ Prom.			Spez. Gew.	1023
	9^{h}	hochgeleg.	„	kaum Spur	„	280	„ „	1005
16./I.	8^{h}	früh	Albuminurie	$^{1}/_{2}$ Prom.			Spez. Gew.	1023
	9^{h}	hochgeleg.	„	frei	Harnmenge	300	„ „	1003
	2^{h}	auf	„	Spur	„	160	„ „	1015

Entsprechend der starken Diurese und der geringeren Konzentration des Harnes ging die Harnstoffmenge, sowie der Kochsalzgehalt nach der Lagerung bedeutend herab.

Harnstoff von vorher 31 g. pro Liter auf 3,59 g pro Liter.
Chloride „ „ 11,4 „ „ „ „ 2,57 „ „ „

Die Blutdruckmessung ergab am 24./XI. einen Druck von 118 mm, derselbe ging nach 30 Minuten Hochlagerung auf 112 herab, um nach 50 Minuten Hochlagerung wieder auf 128 zu steigen.

Ganz auffallend hatte sich bei dieser Patientin der Herzbefund nach 3 wöchentlicher Versuchsanordnung geändert. Die Größe desselben war auch röntgenologisch sehr stark zurückgegangen, und auch die Geräusche waren an den Ostien kaum mehr nachweisbar. Nachdem eine echte Hypertrophie des Herzens sich kaum beeinflussen läßt, so liegt die Annahme nahe, daß es sich um eine Dilatation handelte, die vielleicht durch die Durchtränkung der Gewebe mit ödematöser Flüssigkeit, die ihrerseits eine Mehrleistung der Herzarbeit beanspruchte, verursacht wurde, und daß durch die Verminderung der Ödeme als auch der Herzarbeit die Dilatation zurückgegangen war. Der Blutdruck war gleichfalls von 165 mm auf 112 resp. 128 herabgesunken.

Von Interesse war auch die Beobachtung, die ich während einer interkurrenten Masernerkrankung der Patientin machen konnte. Schon mit Beginne des Enanthemes (Koplik) stieg der Eiweißgehalt des Harnes auf 1 Prom; während des fieberhaften Exanthems war die Hochlagerung ganz ohne Einfluß auf die Diurese und den Eiweißgehalt dss Harnes. An die Masernerkrankung schloß sich eine verfrühte Menstruation an, nach deren Ablauf die Albuminurie auf $^1/_4$ Prom. zurückging und die Hochlagerung wieder von promptem Erfolg begleitet war.

Auch bei dieser Patientin war demnach die Hochlagerung von bedeutendem Einfluß auf Diurese und Albuminurie.

In diesem Falle habe ich jede Flüssigkeitsaufnahme viele Stunden vor der Lagerung auf das peinlichste vermieden, und trotzdem war die Diurese jedesmal ganz auffallend stark vermehrt. Bei den wiederholten Untersuchungen auf renale Elemente fanden sich im Beginne der Lagerungsversuche wiederholt Zylinder im Harn, hingegen fehlten jedwede renale Elemente nach einer längere Zeit durchgeführten Lagerung.

Ein dritter Fall betraf eine subakute Nephritis mit verminderter Diurese und starken Ödemen. Bei diesem Patienten wurde Diuretin, Digitalis usw. vergeblich versucht. Ich habe täglich eine 4malige Hochlagerung durch je eine Stunde angeordnet. Bald trat eine lebhafte Diurese auf und der Patient verlor binnen 4 Tagen 3 kg an Körpergewicht.

Ein vierter Fall betraf ein junges Mädchen mit chronischer Schrumpfniere und geringer Eiweißausscheidung. — Auch bei dieser war regelmäßig eine vermehrte Diurese — in einer Stunde 200 bis 250 g — mit Herabminderung des spezifischen Gewichts auf 1002 zu beobachten. Dagegen war die Albuminurie, trotzdem dieselbe schon vor der Lagerung nur in geringen Spuren vorhanden war und eine sehr stark vermehrte Diurese während der Lagerung eintrat, niemals vollständig verschwunden.

Dieser Fall bestätigt die bereits früher erwähnte Tatsache, daß bei Nephritikern relativ geringe Albuminurien trotz stark vermehrter Diurese niemals vollständig verschwinden, während bei orthostatischen und normalen Individuen auch starke Albuminurien regelmäßig rasch und vollständig zurückgehen.

Ein fünfter Fall betraf ein 16jähriges Mädchen mit einer akuten Nephritis. Dasselbe erkrankte am 28. III. 1912 an einem schweren

Scharlach. In den ersten 5 Tagen der Erkrankung waren bloß Spuren von Eiweiß ohne morphologische Elemente nachweisbar. In den nächsten Wochen war der Harn trotz andauernd hohen Fiebers, schweren Komplikationen (Lymphadenitis, Endokarditis, Arthritis) stets eiweißfrei. Am 20. Krankheitstage trat plötzlich nach einem zweitägigen fieberfreien Intervalle eine neuerliche Temperatursteigerung bis 39,5 ⁰ auf. Im Harn kein Eiweiß; auch am nächsten Tag war trotz Fiebers von 38,8 ⁰ kein Albumen nachweisbar. Am 22. Tag war eine Spur von Eiweiß vorhanden, die Diurese betrug 1000 g; am 23. Tag stieg die Eiweißmenge auf 6 Prom., die Harnmenge sank auf 400 g. Am 24. Tag Eiweiß 4 Prom., Harnmenge 350 g. Am 25. Tag war die Diurese bis auf 250 g herabgegangen. In der ganzen Zeit war Patientin fieberfrei, das Sensorium jedoch leicht benommen. Ödeme waren nur im Gesicht angedeutet. Ich begann mit Hochlagerung am Tage der geringsten Diurese und die Lagerung wurde dann zwei- bis dreimal täglich auf je eine Stunde vorgenommen (Abb. 31).

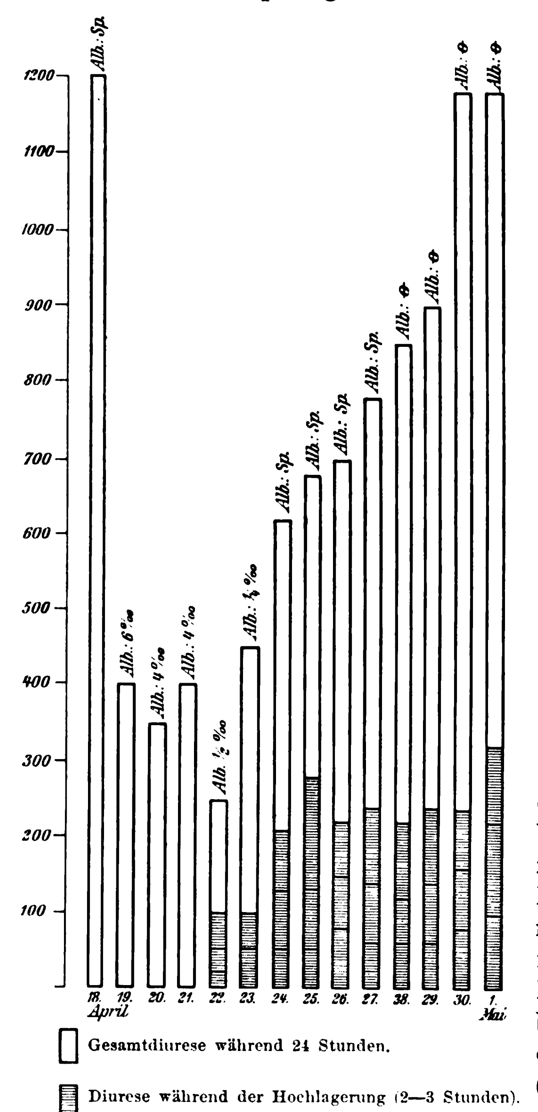


Abb. 31.

	Diurese in 24ʰ	Albuminurie	Zahl der Lagerungen	Diurese während der Lagerung (2 bis 3ʰ)
18./IV.	1000	Sp.	0	
19./IV.	400	6 Prom.	0	
20./IV.	350	4 „	0	
21./IV.	400	4 „	0	
22./IV.	250	½ „	2	50 + 50 = 100
23./IV.	450	¼ „	2	50 + 50 = 100
24./IV.	620	Sp.	3	50 + 80 + 80 = 210
25./IV.	680	?	3	50 + 80 + 150 = 280

	Diurese in 24^h	Albuminurie	Zahl der Lagerungen	Diurese während der Lagerung (2 bis 3^h)
26./IV.	700	Sp.	3	$80 + 60 + 80 = 220$
27./IV.	800	Sp.	3	$60 + 80 + 80 = 220$
28./IV.	850	0	3	$60 + 60 + 120 = 240$
29./IV.	900	0	3	$60 + 80 + 80 = 220$
30./IV.	1200	0	3	$80 + 80 + 80 = 240$
1./V.	1200		3	$100 + 100 + 100 = 300$

Patientin hat demnach am ersten Tage der Lagerung nahezu die Hälfte, in den späteren Tagen den dritten resp. den vierten Teil der gesamten Tagesdiurese in der kurzen Zeit der Hochlagerung (2 bis 3 Stunden) ausgeschieden. Der Eiweißgehalt des Gesamtharnes ging schon am ersten Tage trotz geringer Diurese von 4 Prom. auf $^1/_2$ Prom. und nach weiteren 48 Stunden trotz einer wenig vermehrter Diurese auf Spuren zurück, um nach 7 Tagen völlig zu verschwinden.

Patientin blieb auch weiterhin dauernd eiweißfrei, auch nachdem sie das Bett verlassen hatte, und es konnten in den nächsten Monaten niemals irgendwelche Erscheinungen in bezug auf die abgelaufene Nephritis nachgewiesen werden.

Über den Sedimentbefund war im Verlaufe der Erkrankung folgendes zu erheben:

19./IV.: Zahlreiche hyaline und granulierte, einzelne Epithelialzylinder, einzelne rote Blutkörperchen.

25./IV.: Albumen sehr geringe Spuren. Wenig hyaline und granulierte Zylinder. Spez. Gewicht 1015.

27./IV.: Geringe Spuren. Einzelne hyaline und granulierte Zylinder. Spez. Gewicht 1017.

5./V.: Albuminurie 0. Keine Zylinder. Spez. Gewicht 1015.

6./V.: Albuminurie 0. Keine Zylinder. Spez. Gewicht 1015.

Eine Erklärung für die während der Hochlagerung gemachten Beobachtungen waren mir durch längere Zeit nicht möglich. Erst als ich die Versuche über den Verlauf der Diurese nach einer Wasserzufuhr per os bei Nephritikern vornahm, fiel mir sowohl in bezug auf die Harnausscheidung als auch in bezug auf die Albuminurie die große Ähnlichkeit in beiden Versuchsreihen auf. Bei einer Wasseraufnahme erfolgt, wie ich eingehend erörtert habe, insbesondere bei einer gleichzeitigen Hochlagerung nach einer halben Stunde eine 1 bis $1^1/_2$ Stunde dauernde Polyurie, wobei auf der Höhe der Diurese, bei gleichzeitigem Absinken des spezifischen Gewichtes des Harnes die Albuminurie oft bis auf geringe Spuren verschwindet. Genau so verhielt sich die Polyurie bei den letzterwähnten Nephritikern, obwohl jede Flüssigkeitsaufnahme durch viele Stunden auf das peinlichste vermieden wurde. Diese Polyurie läßt sich nur so erklären, daß während der Hochlagerung für die Resorption einer Ödemflüssigkeit günstige Bedingungen geschaffen werden und daß das vermehrte Harnwasser, sowie die mitunter vermehrte Kochsalzmenge durch ein Aufsaugen und Ausscheiden der Ödemflüssigkeit geschaffen wird. Für diese Resorptionstheorie spricht das rasche Einsetzen der Diurese, die genau der künstlichen Polyurie bei Wasseraufnahme per os entspricht, sowie der Umstand, daß lange dauernde Hochlagerungen manchmal nach 1 bis 2 Stunden in ihrem Effekte nachlassen. Daß bei Nephritikern eine Wasserretention in den Geweben auftritt, bevor es noch zu klinisch nachweis-

baren Ödemen kommt, hat v. Pirquet durch systematische Wägungen der Scharlachkinder nachgewiesen, indem er zeigen konnte, daß dieselben infolge von Wasserretention an Körpergewicht zunehmen können, bevor noch die klinischen Symptome einer Nephritis oder gar einer Ödembildung sichtbar wären.

Die Lagerungen haben aber keinesfalls in allen Fällen einen sichtbaren Erfolg auf die Diurese. Zum Teil dürfte dies damit zusammenhängen, daß die Polyurie eben nur in jenen Fällen auftritt, in denen eine Wasserretention vorhanden ist; in anderen Fällen kann sich aber ein negativer Ausfall gewiß auch aus anderen vielleicht in den Nieren gelegenen Ursachen ergeben.

In der allerletzten Zeit habe ich eine ähnliche Beobachtung bei einem jungen Manne, bei dem vor $1^1/_2$ Jahren eine Nephritis konstatiert wurde, gemacht. Obwohl bei diesem Patienten keine Ödeme nachweisbar waren, konnte bei ihm auf eine Hochlagerung eine vermehrte Diurese und Absinken der Albuminurie beobachtet werden. Ganz auffallend war bei diesem Patienten ein rasch einsetzendes und intensives Ansteigen der Albuminurie bei ruhigem Stehen, während eine andauernde Bewegung eine deutliche Verminderung der Albuminurie zur Folge hatte. Nachdem der Patient eine sehr stark ausgeprägte Lordose hatte, die mit der Lordose eines orthostatischen Individuums zu vergleichen war und deswegen eine Kombination einer Nephritis in einem lordotischen Individuum nicht ausgeschlossen war, so wurde dem Patienten auf seinen ausdrücklichen Wunsch zu Versuchszwecken obwohl ein Einfluß auf die Albuminurie keinesfalls zu erwarten war, ein Mieder angelegt, und Hochlagerung und Mieder kombiniert angewendet. Es zeigte sich nun, daß sich der Patient, nachdem nach der Hochlagerung die Albuminurie bis auf Spuren zurückgegangen war, im Mieder mit der gleichen geringen Albuminurie durch mehrere Stunden bewegen konnte.

Ohne aus diesen Versuchen einen Schluß zu ziehen, glaube ich die Hochlagerung zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken anwenden zu können. Zu diagnostischen Gründen insofern, als bei einer entsprechenden Hochlagerung eine Polyurie wahrscheinlich in jenen Fällen auftritt, bei denen eine Wasserretention in dem Körpergewebe vorhanden ist; als ein therapeutisches Hilfsmittel zu dem Zweck, um auf eine einfache Weise eine Polyurie zu erzeugen.

Daß dadurch vielleicht eine Entlastung der Herzarbeit stattfinden könnte, habe ich bereits erwähnt. Auch haben wir damit die Möglichkeit, bei dem Patienten eine verminderte Albuminurie zu erzielen, die sich dann bei Körperbewegungen durch längere Zeit auf einem geringeren Niveau hält. Nicht ohne Einfluß wird vielleicht auch die vermehrte Ausscheidung der festen Bestandteiler sein, die während der Hochlagerung öfter beobachtet werden kann.

Ob die Hochlagerung einen Einfluß auf den Verlauf akuter nephritischer Prozesse haben kann, müssen erst weitere Versuche zeigen. Jedenfalls war der Erfolg in bezug auf die Diurese in dem oben

zitierten Fall sehr eklatant, und der Verlauf in diesem wie auch in einem anderen Falle ein auffallend rascher und günstiger.

Auf Grund dieser ausführlichen Untersuchungen können wir den Schluß ziehen, daß mit dem Einsetzen einer Albuminurie sowohl bei normalen Individuen als auch bei Orthotikern ein in der Menge verringerter Harn von geringerem spezifischen Gewicht in geringerer Konzentration entleert wird, der an Harnstoff und Chloriden ärmer ist, und daß sich die chronischen Nephritiden ähnlich verhalten. Mit dem Schwinden der Albuminurie tritt eine etwas vermehrte Diurese auf, das spezifische Gewicht steigt an und es kommt zu einer vermehrten Ausscheidung der Chloride und des Harnstoffes. Die stark vermehrte Diurese bei Hochlagerung dagegen zeigt in der Regel einen spezifisch leichteren Harn, in dem die Chloride und der Harnstoff relativ vermindert sind, nur in vereinzelten Fällen wird auch bei der Hochlagerung ein konzentrierter Harn und relativ vermehrte feste Harnbestandteile ausgeschieden.

9. Die Funktion der Nierenkapsel.

Wenn ich an dem Gedankengange festhalten wollte, daß die Ursache der Albuminurie in einer Stauung in den Nierenvenen und in einer dadurch verursachten Veränderung in der Nierenfunktion zu suchen ist, so waren zu einer Klärung dieser Annahme in der weiteren Folge Versuche an Tieren notwendig.

Über einzelne diesbezügliche Versuche habe ich bereits früher gelegentlich Erwähnung getan, indem ich von der Möglichkeit einer Kochsalzretention in den gestauten Kaninchennieren gesprochen habe. Die weiteren Versuche wurden in der Weise vorgenommen, daß an den mit Äther narkotisierten Kaninchen die Nieren vorerst von dem Peritonealüberzug befreit wurden, um die Wirkung der Kollateralen auszuschalten. Bei der Inspektion der Nieren zeigte es sich nämlich, daß neben der Kollateralen in dem Peritonealüberzug der Niere in manchen Fällen von der linken Nierenvene eine ziemlich starke Kollaterale im Peritoneum nach aufwärts zog, während eine ähnliche Kollaterale an der viel kürzeren Vene der rechten Niere nicht beobachtet werden konnte. Ob diese kollateralen Bahnen bei der längeren und die Wirbelsäule überquerenden linken Nierenvene regelmäßig vorkommen und vielleicht eine besondere topographische Bedeutung haben, müssen erst weitere Untersuchungen klarstellen.

Nachdem die Nieren bloßgelegt waren, wurde die Nierenvene von der Arterie freipräpariert und durch eine kleine Klemme knapp am Nierenhilus abgeklemmt. Die Klemmen wurden in den einzelnen Versuchen 1 bis 3 Minuten oder auch längere Zeit liegen gelassen.

Sofort nach dem Anlegen der Klemmen war in allen Fällen eine rasch zunehmende Stauung in der entsprechenden Niere zu beobachten. Die Niere nahm dabei an ihrem Volumen erheblich zu, sie wurde prall und derb, ihre Farbe stark und gleichmäßig cyanotisch. Schon nach kurzer Zeit hat die Stauung ihr Maximum erreicht, so daß eine länger

andauernde Abklemmung das makroskopische Bild nurmehr wenig zu verändern vermochte. Wenn man nach 1 bis 3 Minuten die Klemme entfernte, so trat sehr rasch eine Abnahme der Stauung ein. Die Niere wurde kleiner, die Cyanose ging rasch und gleichmäßig zurück, so daß die Niere alsbald ein ziemlich normales Aussehen erhielt. Wiederholte man den Versuch nach einiger Zeit an derselben Niere, so war eine neuerliche Stauung ebenso wie eine neuerliche Rückbildung zu beobachten. Späterhin aber kam es auf eine neuerliche Stauung entweder zu keinen deutlichen Veränderungen, oder aber die Niere staute sich neuerdings in geringem Maße, während eine Rückbildung der Stauung kaum mehr erfolgte.

Interessant war auch die Wirkung der Kollateralen bei jenen Nieren zu beobachten, die in dem Peritonealüberzug liegen blieben. Traten die Stauungserscheinungen sehr akut auf, wie dies bei der ersten Abklemmung der Fall ist, so kamen die Kollateralen kaum in Aktion; trat die Stauung langsamer auf, wie etwa bei einer geringeren Herzaktion eines bereits erschöpften Tieres, so sah man deutlich die Kollateralen sich erweitern. Man hatte in dem ersten Versuch den Eindruck, als ob die Kollateralgefäße durch die rasche Schwellung des Organes komprimiert würden.

Ein anderes Resultat gibt dagegen der Versuch in der Regel, wenn man vor der Stauung die Niere von ihrer Kapsel befreit. Bei der Dekapsulation fällt es vor allem auf, daß sich die von der Niere losgelöste Kapsel häufig als kleines Klümpchen am Nierenhilus zurückzieht und daß oft kleinste punktförmige capillare Blutungen aus dem Nierengewebe auf die entblößte Oberfläche zu beobachten sind.

Staut man eine solche primär dekapsulierte Niere, so ist der Verlauf der Stauungserscheinungen in der Regel ein von dem oben beschriebenen Verlauf verschiedener.

Nach der Abklemmung der Nierenvene tritt zwar gleichfalls sehr rasch eine starke Stauung in der entsprechenden Niere auf, die Stauung erfolgt aber häufig ungleichmäßig, fleckig, indem einzelne Nierenpartien noch blässer erscheinen, während andere Teile bereits eine dunkelblaurote Farbe angenommen haben. Auch hat es den Anschein, daß die entkapselte Niere an Volum stärker zunimmt als eine mit ihrer Kapsel versehene Niere. Während der Stauung sieht man außerdem, insbesondere im Beginne derselben, zahlreiche capillare Blutungen an der von der Kapsel entblößten Nierenoberfläche auftreten.

Lüftet man nach 1 bis 3 Minuten die Klammer, so ist gleichfalls ein wesentlicher Unterschied in dem Verhalten einer dekapsulierten Niere gegenüber einer nicht entkapselten Niere zu beobachten. In der dekapsulierten Niere erfolgt die Rückbildung der Stauung wesentlich langsamer, oft ungleichmäßig, so daß die Rückbildung auch nach längerer Zeit eine nur unvollkommene ist und das Organ dadurch größer und blutreicher als die normale Niere erscheint.

Wiederholt man die Stauung an derselben Niere, so hat es den Anschein, daß die Stauung noch wesentlich unregelmäßiger als das

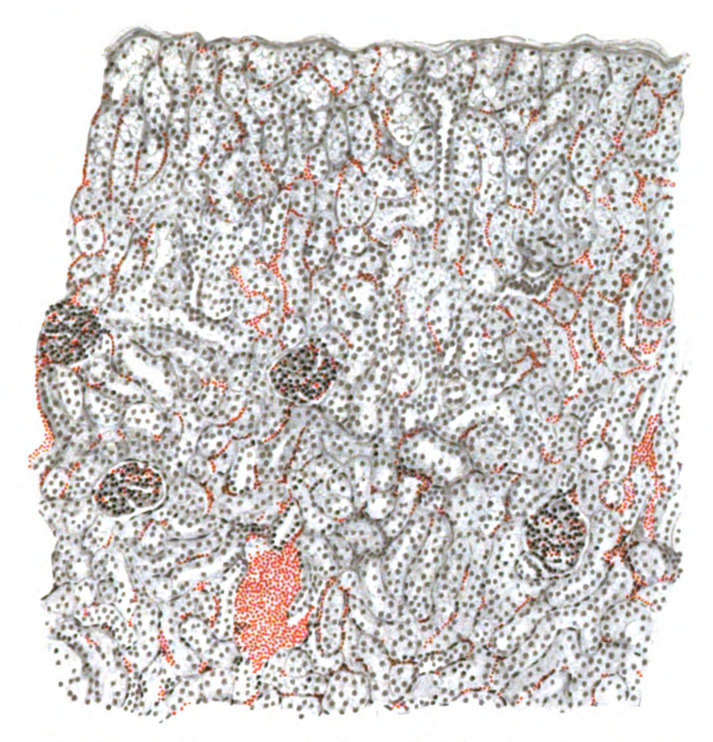


Abb. 1. Gestaute, normale Niere (nach Beheben der Stauung).

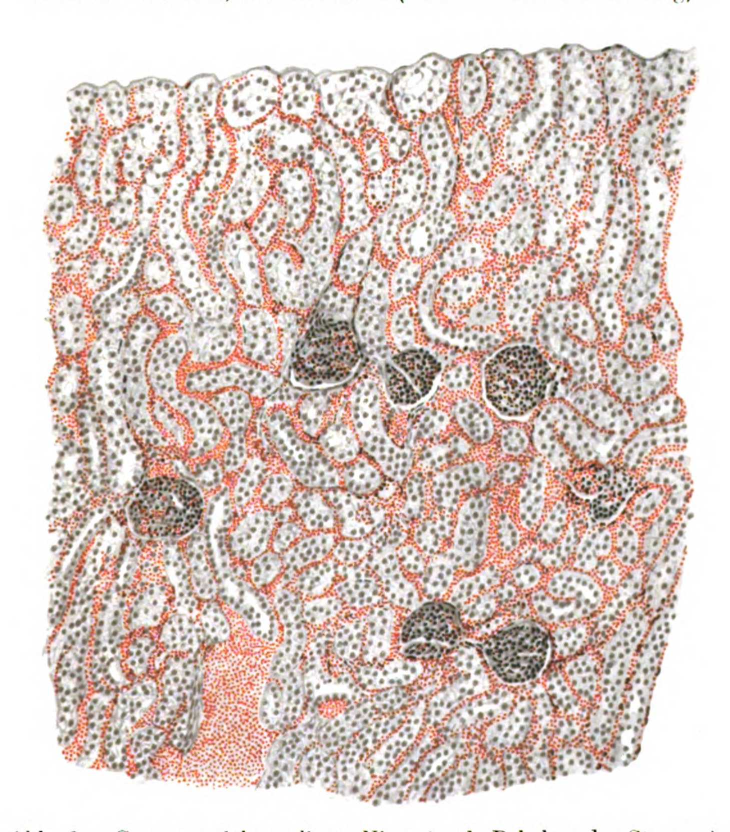


Abb. 2. Gestaute, dekapsulierte Niere (nach Beheben der Stauung).

Verlag von Julius Springer in Berlin.



erste Mal erfolgt und daß die Rückbildung eine noch unvollkommenere ist als nach dem ersten Versuch.

Dekapsuliert man hingegen eine bereits gestaute Niere bei noch angelegter Venenklemme, so ist häufig ein sehr interessantes Phänomen zu beobachten. Die Niere wird rasch blasser und kleiner, trotzdem die Abklemmung der Vene weiter bestehen bleibt. Zugleich treten nicht bloß zahlreiche capilläre Blutungen, wie es bei der primär dekapsulierten Niere der Fall ist, an der von ihrer Kapsel entblößten Nierenoberfläche auf, sondern es kommt auch zu einer reichlichen Transsudation einer blutig-serösen Flüssigkeit an der Nierenoberfläche. Nachdem das Transsudat alsbald zur Gerinnung kommt, scheint die Niere endlich in einem sie umhüllenden blutig-serösen Kuchen zu liegen.

Die kurz angeführten Versuche gestatten bisher kein endgültiges und abschließendes Urteil, um so mehr als ihr Einfluß auf die Albuminurie bisher nicht direkt erhoben werden konnte, weil in den angeführten Tierversuchen stets eine länger andauernde Anurie einzutreten pflegte und die nach einer ausgeführten Dekapsulation geheilten Nieren, wie wir später sehen werden, eine wesentliche Änderung in den Funktionsbedingungen des Organs gegenüber den frisch dekapsulierten Nieren zur Folge haben.

Trotz alledem lassen die angeführten Beobachtungen folgende wesentliche Schlüsse zu:

In einer mit der Kapsel versehenen Niere kommt es bei einer Abklemmung der Vene zu einer raschen, gleichmäßigen Stauung des Organs, nach der Freigabe des venösen Abflusses erfolgt ein rascher gleichmäßiger Rückgang der Stauung fast bis zur Norm.

In einer frisch dekapsulierten Niere kommt es nach einer Abklemmung der Vene zu einer etwas langsameren, jedoch mächtigeren, zugleich aber ungleichmäßigeren Stauung des Organs; die Freigabe der Vene hat einen langsamen und meist unvollkommenen Abfluß des Blutes aus dem Organe zur Folge.

Die Dekapsulation einer auf der Höhe der Stauung befindlichen Niere, deren Vene noch abgeklemmt ist, hat einen raschen Rückgang der Stauung unter den Erscheinungen einer starken capillären Blutung und Transsudation einer blutig-serösen Flüssigkeit auf die Nierenoberfläche (Lymphe, Ödem?) zur Folge.

Der mikroskopische Befund deckt sich im großen und ganzen vollständig mit den beschriebenen makroskopischen Bildern.

Im Schnitt einer gestauten, nicht dekapsulierten Niere nach Rückgang der Stauung sehen wir die Capillaren wesentlich enger, weniger mit Blut gefüllt, auch die Glomeruli mehr oder weniger zur Norm zurückgekehrt. Dagegen sehen wir an den Epithelzellen ähnliche, scheinbar aber geringere Veränderungen wie bei den ersten beschriebenen Schnitten, vor allem scheint die Kompression der Tubuli eine geringere zu sein (Tafel-Abb. 1).

In den Schnitten einer gestauten dekapsulierten Niere (nach Lösung der Klemme und nach dem Zurücktreten der Stauungserscheinungen)

sehen wir die Capillaren noch stark gestaut und blutreich, auch die Glomerulusschlingen erscheinen weit und blutreich, die Nierenepithelien verbreitet, die Kerne gequollen, die Lumina der Harnkanälchen verengt und mitunter komprimiert (Tafel-Abb. 2).

Diese verschiedenen Folgen einer Stauung in einer nicht dekapsulierten und in einer vorher dekapsulierten Niere lassen sich wohl ausschließlich durch eine eigenartige Funktion der Nierenkapsel erklären. Bei der Beobachtung der gestauten, nicht dekapsulierten Niere gewinnt man tatsächlich den Eindruck, als ob einerseits die stark gespannte Kapsel eine extreme Stauung nicht zuließe und daß andererseits nach Freigabe des venösen Abflusses das Blut aus der Niere durch einen gleichmäßig wirkenden Druck auf ihre Oberfläche wie aus einem nassen Schwamm herausgepreßt würde. Im Gegensatz dazu kommt es in der dekapsulierten Niere zu einer extremen Stauung und Vergrößerung des Organs, vor allem aber zu einem langsamen, unregelmäßigen und ungenügenden Abfluß des Blutes aus den Nierengefäßen.

Die beschriebene Wirkung der Nierenkapsel läßt sich durch die Funktion des in derselben eingelagerten elastischen Gewebes erklären. In bezug auf das elastische Gewebe der Nierenkapsel liegen Untersuchungen nur vereinzelt vor, doch fehlt es nicht an positiven Angaben, daß in der Nierenkapsel sowohl elastische Fasern als auch glatte Muskelfasern nachgewiesen werden können.

Ich habe mich zu überzeugen versucht, ob elastisches Gewebe in den Kapseln der Niere der Experimenttiere vorhanden sind und habe diesbezügliche Untersuchungen außerdem auch an menschlichen Nieren angestellt.

Die Niere besitzt eigentlich zwei sie hüllende Membranen. Die eine derselben liegt dem Nierengewebe fest an und ist mit demselben allenthalben fest verwachsen, sie bildet die eigentliche „Hülle“ der Niere. — Die zweite ist an normalen Nieren mit der ersteren Hülle nur locker verbunden und deswegen von dem Organ resp. dessen Hülle leicht abziehbar. Die letztere Membran stellt die eigentliche Nierenkapsel dar. — Histologisch ist eine Trennung der beiden Membranen gleichfalls durchführbar. Die „Hülle“ stellt ein Bindegewebe dar, das dem Nierenparenchym anliegt und in das Bindegewebe der Niere vielfach überzugehen scheint. Daran schließt sich die eigentliche Nierenkapsel, die durch ein lockeres Bindegewebe, das durch die Präparierung in den Schnitten vielfach zerrissen erscheint, mit der Nierenoberfläche locker verbunden ist. In diesem lockeren Gewebe lassen sich mitunter die Querschnitte einzelner capillarer und präcapillarer Gefäße nachweisen. Durch spezifische Färbung auf elastische Fasern lassen sich merkliche Unterschiede zwischen den beiden beschriebenen Hüllen erkennen. Während die Hülle keine oder nur sehr spärliche elastische Fasern zu besitzen scheint, finden sich in der Nierenkapsel dagegen zahlreiche elastische Fasern, die das Bindegewebe der Länge und Quere nach durchkreuzen. Einzelne eingelagerte langgestreckte Kerne erinnern lebhaft an die Kerne der glatten Muskelfasern, doch ist

der exakte Nachweis derselben aus technischen Gründen nur schwierig zu erbringen.

Auch in der Kapsel der menschlichen Niere lassen sich elastische Fasern nachweisen. So fand ich bereits bei einem 5 Tage alten Säugling sowohl eine deutliche Trennung: die zellreiche „Hülle“, sowie eine an elastischen Fasern reiche, bindegewebige, zellärmere Kapsel. Auffallend ist ferner die oft sehr verschiedene Stärke der Nierenkapsel bei verschiedenen Individuen. So sah ich eine Kapsel von einer normalen Niere eines jugendlichen justifizierten Individuums, die histologisch etwa die dreifache Dicke anderer Kapseln zeigte. Ob diese individuelle Verschiedenheit tatsächlich dem histologischen Aufbau entspricht, oder ob es sich bloß um scheinbare Differenzen handelt, die vielleicht verschiedenen physiologischen Zuständen der Niere resp. ihrer Kapsel zukommen, müßten weitere Untersuchungen lehren.

Daß die elastischen Fasern tatsächlich der Nierenkapsel angehören und nicht etwa dem anliegenden peritonealen Überzuge, beweist die Anwesenheit der elastischen Gewebe in den Schnitten, welche dem retroperitonealen Anteil der Nieren entsprechen, denen demnach der peritoneale Überzug fehlt.

Die Nierenkapsel besitzt demnach zweifellos einen elastischen Gewebsapparat, und es ist anzunehmen, daß demselben eine wichtige Rolle unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen zukommt.

Unter physiologischen Bedingungen kommt dem elastischen Gewebe der Nierenkapsel wohl der Zweck zu, sich den verschiedenen Größen des Organs im Ruhezustand und während der Organfunktion anzupassen und in den verschiedenen Funktionsstadien die dabei variierende Blutfülle des Organs und wahrscheinlich auch die Sekretion zu regulieren und zu beeinflussen. Der Kapsel wird aber wahrscheinlich auch ein wesentlicher Einfluß bei pathologischen Veränderungen, insbesondere bei Zirkulationsstörungen in den Nieren und bei einer gestörten Nierenfunktion zukommen. Die Nierenkapsel und ihre Funktionstätigkeit wird aber deswegen auch auf das Entstehen sowie auf den Verlauf einer Albuminurie, insbesondere auch der orthostatisch-lordotischen Albuminurie, einen wesentlichen Einfluß ausüben können.

Wenn wir insbesondere an der Ansicht festhalten, daß die Ursache der letztgenannten Albuminurie in Zirkulationsstörungen zu suchen ist, so erscheint es gewiß nicht unwahrscheinlich, daß die Dauer und Intensität dieser Zirkulationsstörungen und damit der Einfluß der letzteren auf die Albuminurie zum Teil von der Funktionskraft der Nierenkapsel abhängen wird. — Wir können uns vorstellen, daß eine energisch wirkende Kapsel eine Stauung bis zu einem gewissen Grade zu parallelisieren vermag und dadurch schwerere Zirkulationsstörungen und deren Folgen, so insbesondere eine Albuminurie, zu verhindern imstande sein wird, während eine ungenügend funktionierende Kapsel unter denselben Bedingungen versagt und bereits zu Zirkulationsstörungen in den Nieren und deren Folgen, insbesondere zu einer Albuminurie, Anlaß gibt. Die Insuffizienz der Nierenkapsel wird demnach unter gewissen Bedingungen bereits

zu Funktionsstörungen in einer Niere führen, während dieselben Bedingungen in einer anderen mit einer kräftigen Kapsel versehenen Niere noch keinerlei Störungen verursachen werden. Dabei käme, wie aus den bereits erwähnten Beobachtungen hervorgeht, in erster Linie die Menge und Funktionsstärke des elastischen Gewebes in Betracht, daneben wäre aber auch auf seine reflektorische Innervationsfähigkeit sowie auf seine funktionelle Minderwertigkeit Bedacht zu nehmen.

Wenn wir diese Schlüsse vorerst auf die Pathogenese der orthostatisch-lordotischen Albuminurie anwenden, so wäre der Schluß berechtigt, daß bei den orthostatisch-lordotischen Individuen die mangelhafte Kapselfunktion mit dazu beiträgt, daß an sich geringe Zirkulationshindernisse in der Niere, wie sie in einer aufrechten Körperhaltung durch die Lordose hervorgerufen werden, bereits zu stärkeren Zirkulationsstörungen in den Nieren und zu deren Folgen Anlaß geben, während dieselben Ursachen infolge einer wirksamen Kapselfunktion bei anderen „normalen" Individuen noch zu keiner Störung führen müssen. Wird aber bei letzteren Individuen die Stauung aus irgendwelchen Gründen vermehrt (extreme Lordose, Kompression), so vermag auch eine normale Kapsel die Zirkulationsstörungen nicht mehr zu parallelisieren, d. h. die Kapsel wird unter diesen Bedingungen genau so insuffizient, wie es die minderwertige Nierenkapsel der orthostatischen Individuen bereits unter geringeren Insulten ist, worauf dann auch in den Nieren dieser normalen Individuen eine der orthostatisch-lordotischen Albuminurie ihrem Wesen nach identische Funktionsstörung aufzutreten vermag.

Es könnte demnach die verschiedene Labilität in der Nierenfunktion und insbesondere auch die Albuminurie unter gewissen physiologischen und pathologischen Verhältnissen (insbesondere beim Orthostatismus) bei verschiedenen Individuen zum Teil auch durch eine verschiedene Energie der elastischen Kapselfunktion erklärt werden.

Für diese Annahme würde auch noch der mitunter verschiedene Verlauf einer Albuminurie bei orthostatischen Individuen und bei normalen Kindern sprechen. — Es wurde bereits angedeutet, daß bei normalen Individuen selbst hochgradige Albuminurien auch in aufrechter Körperhaltung fast ausnahmlos sehr rasch verschwinden, oft viel rascher, als dies bei den orthostatischen Individuen in einer horizontalen Körperlage der Fall ist. Nachdem die Intensität der Stauung zumindest dieselbe sein muß, bei den intensiven Albuminurien der normalen Individuen sogar erheblich größer sein wird, so ist das rasche Schwinden der Stauung resp. der Albuminurie auch dadurch zu erklären, daß in diesen Fällen die Kapsel des gesunden Individuums die Stauung viel rascher zu beheben vermag, als die funktionsschwächere Kapsel eines orthotischen Individuums.

Auch das raschere Schwinden einer starken, aber kurzdauernden Albuminurie im Gegensatz zu dem langsameren Schwinden einer länger andauernden, wenn auch geringen Albuminurie, wie wir dies sowohl bei orthotischen, als auch bei normalen Individuen beobachten können,

ließe sich zum Teil durch die verminderte elastische Leistungsfähigkeit einer durch längere Zeit andauernd gedehnten Kapsel erklären.

Wenn wir endlich annehmen, daß die Anlage und die Funktionstüchtigkeit des elastischen Gewebes in einem Organ bloß der Ausdruck eines funktionstüchtigen, vollwertigen Gesamtorganismus ist, insofern als nur bei einem normalen und vollwertigen Individuum auch eine normale Anlage des elastischen Gewebes angenommen werden kann, während umgekehrt bei einem minderwertigen Individuum oder einer solchen „Konstitution“ auch eine ungenügende Anlage oder eine unvollkommene Entwicklung des elastischen Gewebes vorausgesetzt werden muß, so würde diese Voraussetzung mit den klinischen Erfahrungen, die wir bei den orthostatischen Individuen machen, vollständig in Einklang zu bringen sein. Wir sehen unter den Orthostaten in organischer und funktioneller Hinsicht recht häufig schwächliche und asthenische Individuen, so daß die Schwäche oder Asthenie der Kapselfunktion bloß eine Teilerscheinung ihrer allgemeinen Asthenie und Minderwertigkeit wäre.

Auch eine andere klinische Erfahrung könnte bei der orthostatischen Albuminurie durch die erwähnte ungenügende Kapselfunktion erklärt werden. Wir wissen, daß die Erkrankung in einem gewissen Lebensalter am häufigsten vorzukommen pflegt, und daß sie vor und nach diesem Lebensabschnitt nur sehr selten zu beobachten ist. Eben in diesem für den Orthostatismus kritischen Lebensabschnitt erfahren aber die Nieren sowohl in bezug auf ihr Gewicht, als auch ihre Größe ihre rascheste Zunahme. So fand Gundobin in verschiedenen Lebensaltern eine durchschnittliche Zunahme von 3 bis 8 g, im Alter von 11 bis 13 bis 15 Jahren dagegen eine Gewichtszunahme von 10 resp. 18 bis 20 g und ein Längenwachstum von 0,8 bis 1,0 cm gegen 0.2 bis 0,4 in der anderen Lebensperiode. In dieser Zeit des raschesten Wachstums der Niere kann es zu einem Mißverhältnis zwischen diesem Organ und seiner Kapsel kommen, indem die letztere durch eine mindere Anlage oder durch eine ungenügende Entwicklung und Zunahme des elastischen Gewebes, das mit dem raschen Organwachstum nicht Schritt hält, eine insbesondere unter ungünstigen Verhältnissen nur unvollkommene Funktion auf das Organ ausüben wird. In dieser Zeit werden bereits geringe Ursachen, die eine Störung der Zirkulation in den Nieren verursachen, nicht mehr ausgeglichen werden und damit eine Albuminurie entstehen können. Beide Faktoren, Nierenwachstum und Entwicklung des elastischen Kapselgewebes, können sich aber, nach Abschluß des raschen Nierenwachstums, in einer späteren Lebensperiode zugunsten der Nierenkapsel ändern und damit zur Heilung der Albuminurie beitragen.

Wir sehen demnach bei der Funktion der Nierenkapsel dieselben Momente mitspielen, die ich bereits bei der Lordose hervorgehoben habe. Auch bei der letzteren spielen Schwächezustände des Gesamtorganismus eine Hauptrolle, die durch ein Mißverhältnis zwischen raschem Körperwachstum und einer ungenügenden Entwicklung der Stützapparate entstehen. In dem einen Falle sehen wir aus diesen Ur-

sachen die pathologische Lordose, in dem anderen Falle eine minderwertige Kapselfunktion entstehen, die beide vereint unter bestimmten physiologischen Bedingungen eine „Minderwertigkeit“ des Individuums im Sinne des „Orthostatismus“ erzeugen und damit zu der orthostatisch-lordotischen Albuminurie führen. Dabei ist die Lordose als auslösendes Moment, die minderwertige Kapselfunktion, ähnlich wie andere funktionelle und nervöse Ursachen, bloß als ein unterstützendes Detail zu betrachten.

10. Der Aderlaß.

Erwähnenswert erscheint mir eine Beobachtung, die ich gelegentlich meiner Dekapsulationsversuche gemacht habe. Es handelte sich um Kaninchen, bei denen ich eine Stauung in den vorher dekapsulierten Nieren vorgenommen habe. Die Nieren blieben in diesen Fällen, nachdem die Herzkraft des Tieres bereits ziemlich erschöpft war und die Nierenkapsel fehlte, nach der Lüftung der Venenklemme durch eine länger dauernde Beobachtungszeit prall gestaut und cyanotisch. Ich eröffnete nun durch einen Schnitt ein peripheres Gefäß (in dem einen Falle ein Mesenterial-, in dem anderen Falle ein Cruralgefäß), um das Tier zu entbluten. Schon nach einer ganz geringen Blutung (2 bis 3 ccm) sah ich die bis zu diesem Moment cyanotischen Nieren sich plötzlich verkleinern und blutleer werden, so daß sie alsbald die Größe und Farbe der Kontrollniere zeigten. Dieser Versuch am Tier gelingt leider nicht in allen Fällen, aus dem Grunde, weil bei ihm die Grundbedingungen dafür schwer zu schaffen sind, indem das eine Mal bei noch guter Herzkraft die Stauung in der Niere nach der Lüftung der Klemme wenn auch langsam, sich noch spontan zurückbildet, ein andermal aber die Herzkraft und wahrscheinlich auch die notwendige Reflexerregbarkeit schon so weit erschöpft sind, daß der Erfolg des Aderlasses nicht mehr sichtbar gemacht werden kann. Es scheint damit ein eklatanter Erfolg im Tierversuch nur dann möglich zu sein, wenn Herzkraft und Reflexerregbarkeit sich gerade in einem geeigneten Niveau befinden.

Dieses Versuchsergebnis läßt sich ausschließlich durch einen Reflex erklären, der durch die periphere Blutung auf die Gefäße eines blutreichen Organs ausgeübt wird. Durch diesen Reflex kommt es zu einer Anämisierung eines Organs, in dem vorher aus irgendwelchen Gründen (Herzkraft, vasomotorischer Reflex usw.) die Stauung nicht behoben werden konnte.

Dieser Einfluß der peripheren Blutung auf eine gestaute und entkapsulierte Niere im Tierexperiment läßt vielleicht einen Schluß auf die Wirksamkeit der therapeutischen Aderlässe zu. Bei dem therapeutischen Aderlasse kann der Erfolg kaum durch die „Blutentziehung“ oder den „Blutverlust“ allein erklärt werden, denn wir sehen einen günstigen Einfluß auf die Krankheitssymptome schon bei relativ geringen Blutmengen, sodaß der Erfolg kaum durch eine Entlastung des allgemeinen Kreislaufs allein erklärt werden kann. Die dem Körper durch den Aderlaß entzogene Blutmenge ist im Verhältnis zu der Gesamtblut-

menge des Körpers in der Regel so gering, daß dabei eine tatsächliche Blutentziehung aus dem Körper oder gar aus dem in einer abnormen Stauung befindlichen Organe kaum angenommen werden kann. Denn bei einer ausschießlichen „Blutentziehung“ käme wohl das unter ungünstigen Zirkulationsbedingungen stehende Organ in letzter Linie daran, so daß erst eine Anämie der anderen Organe stattfinden müßte, bevor sich die Wirkung auf das gestaute Organ äußern könnte. Dieser Annahme aber widerspricht entschieden die klinische Tatsache, daß ein Erfolg des Aderlasses erzielt werden kann, noch lange bevor eine merkliche Anämie des Individuums oder seiner einzelnen Organe bemerkbar wäre; dagegen sprechen aber auch meine Experimente an den Tieren, bei denen die Reaktion auf die Niere ohne wesentlichen Blutverlust erfolgt.

Es ist deswegen von vornherein unwahrscheinlich, daß durch den Aderlaß gerade dem in Stauung oder zumindest unter ungünstigen Zirkulationsverhältnissen und Zirkulationsstörungen befindlichen Organe das Blut entzogen wurde. Die Reaktion des unter Zirkulationsstörungen befindlichen Organes auf den Aderlaß kann demnach bloß auf einem reflektorischen Wege entstehen. Dieser Reflexvorgang würde durch meine Versuche ganz gut seine Erklärung finden, denn sie konnten zeigen, daß kurze Zeit nach einer künstlich geschaffenen peripheren Blutung eine Blutleere und damit wahrscheinlich auch eine den allgemeinen Zirkulationsverhältnissen entsprechende normale Blutzirkulation in einem Organe eintritt, welches sich vor dem Aderlasse der Stauung aus ganz bestimmten Gründen nicht entledigen konnte.

Auch bei dem klinischen Aderlaß werden, wie bereits erwähnt, dieselben Reflexvorgänge entscheidend sein und dabei wahrscheinlich ebenso wie im Experiment bestimmte Faktoren, so insbesondere Herzkraft, Reflexerregbarkeit für den Erfolg der Aderlässe von entscheidender Bedeutung sein. So sehen wir bei akuten Nephritiden, die mit einer Anurie einhergehen, nach dem Aderlaß eine Diurese einsetzen. Durch den Aderlaß wird auf dem erwähnten reflektorischen Wege eine Anämiesierung bzw. eine günstige Beeinflussung der Zirkulationsverhältnisse in dem vorher pathologischen Zirkulationsstörungen unterlegenen Organe geschaffen. Die Aufhebung der Zirkulationsstörungen kann auf die geschädigte oder mangelhafte Nierentätigkeit günstig einwirken, zum Teil auch dadurch, daß der sekretorische Anteil der Niere von einem abnormen Druck entlastet wird*). Es wird sich demnach die Wirkung des peripheren Aderlasses mit dem bereits beschriebenen lokalen Aderlaß der gestauten Niere durch die Dekapsulation vergleichen lassen. Bei beiden Eingriffen kommt es zu einer Druckentlastung in dem Organe und dadurch zu einem Einsetzen der fehlenden Nierentätigkeit. Bei

*) Man kann sich ganz gut vorstellen, daß bei vorhandener, wenn auch mangelhafter Nierentätigkeit der Harn in die stark komprimierten Glomeruli und Tubuli nicht sezerniert werden kann, insbesondere dann, wenn der Sekretionsdruck durch die verminderte Zirkulationsgeschwindigkeit oder die verminderte Herzkraft ein geringer ist.

der Dekapsulation kommt es vorerst zu einer Entspannung des Gewebes und sekundär zu einer Herstellung der Zirkulation, bei dem peripheren Aderlaß hingegen vorerst zu einer Wiederherstellung der Zirkulation und dadurch sekundär zu einer Druckverminderung in dem Organ und Wiedereinsetzen der Sekretion. Beide, auch klinisch gebräuchlichen Eingriffe, erreichen demnach ihr Ziel, die Herstellung der Nierentätigkeit nach demselben Prinzipe, nur auf verschiedenen Wegen.

Auch der günstige Einfluß des Aderlasses bei Stauungserscheinungen in den Lungen, insbesondere bei der Pneumonie, wird durch den Reflexvorgang erklärlich; indem anf diesem Wege eine Verbesserung der Zirkulation in diesem Organe einsetzen kann, ohne daß dabei eine Anämie des Gesamtorganismus vorausgesetzt oder gar geschaffen werden muß.

Ich glaube, daß diese Erörterung auch in anderer Hinsicht Interesse bietet. Wenn wir uns diese erwähnten Tatsachen vor Augen halten, so erscheint uns die gebräuchliche Form des Aderlasses, welche die alten Ärzte geübt haben, in einem etwas anderen Lichte. Sie haben Menschen mit Kongestionen in den verschiedensten Organen zur Ader gelassen, und auch bei Laien war es üblich, sich wegen Vollblütigkeit, Kongestionen, Stauungserscheinungen usw., insbesondere von Seiten des Gehirns und „Neigung zum Schlagfluß" nach Erregungszuständen zeitweise zur Ader zu lassen, um schwere Folgeerscheinungen der erwähnten Zirkulationsstörungen zu beheben oder hintanzuhalten. Zweifellos konnten sie dabei beobachten, daß durch den Aderlaß die Krankheitserscheinungen zumindest für eine Zeit günstig beeinflußt werden konnten, indem der Patient vielleicht unangenehme Sensationen verlor und die Angst vor den Folgezuständen sich bei ihm verminderte. Auch die Erfolge, die das Ansetzen von Schröpfköpfen und die auch heute noch übliche Applikation von Blutegeln mitunter zeigen, lassen sich allein durch den Reflexvorgang erklären. In diesen Fällen ist der zu erwartende Blutverlust so minimal, daß die „Blutentziehung" keinesfalls in Erwägung gezogen werden kann.

Aber auch andere, allerdings pathologisch gesteigerte Reflexvorgänge können vielleicht durch die erwähnten Beobachtungen erklärt werden. Es ist bekannt, daß mitunter bei kräftigen sonst keineswegs empfindsamen Individuen durch geringe Blutverluste, die durch eine zufällige Wunde oder einen operativen Eingriff entstehen, schwere Ohnmachtsanfälle ausgelöst werden, daß sogar der Anblick einer blutenden Wunde zum Auslösen von Schwindelgefühl oder einer Ohnmacht genügen. Es liegt die Möglichkeit nahe, daß durch eine abnorm gesteigerte Reflexerregbarkeit bei diesen Individuen eine abnorme Anämisierung wichtiger Organe, insbesondere des Zentralnervensystems hervorgerufen wird, die dann zu den erwähnten Folgeerscheinungen Veranlassung gibt.

Der Aderlaß, d. h. eine periphere Blutung ruft demnach unter bestimmten Verhältnissen einen Reflexvorgang hervor, der sich in der Regulierung der Zirkulation in einem, pathologischen Zirkulationsbedingungen unterworfenen Organe äußert. Keinesfalls kommt dabei der Blutverlust

und damit eine Entlastung des Gesamtblutkreislaufes oder eine unmittelbare Blutentziehung aus dem geschädigten Organe in erster Linie in Betracht.

11. Das Nierenödem.

Gelegentlich der Kochsalzuntersuchungen habe ich erwähnt, daß in den gestauten Nieren unter Umständen eine Kochsalzretention beobachtet werden kann. Ich habe mir vorgestellt, daß die Stauung ein primäres Ödem in der Niere und eine sekundäre Kochsalzretention verursacht, oder daß umgekehrt vorerst eine Kochsalzretention stattfindet, weil man unter Umständen im Harn eine primäre Kochsalzretention beobachten kann, die schon vor dem Einsetzen der Albuminurie nachweisbar ist. Jedenfalls kann man eine Kochsalzretention und eine damit einhergehende verminderte Wasserausscheidung sowohl bei der orthostatischen Albuminurie als auch bei den Albuminurien der normalen Individuen nachweisen.

Für die Annahme, daß im Anschluß an eine Stauung ein Ödem in der Niere tatsächlich auftreten kann, spricht der Dekapsulationsversuch an einer auf der Höhe der Stauung befindlichen Niere. Sobald die Kapsel gelöst wird, tritt auf der von der Kapsel entblößten Nierenoberfläche neben capillaren Blutungen eine Transsudation einer serösen Flüssigkeit (Lymphe?) auf, während diese Erscheinung bei der primär dekapsulierten und nachträglich gestauten Niere nicht aufzutreten pflegt. Diese Beobachtung würde dafür sprechen, daß es während einer Stauung in einer mit ihrer Kapsel versehenen Niere zu einer stärkeren Ödembildung kommt, als in einer vorher entkapselten Niere. Diese Annahme fände insofern noch eine Bestätigung, als ich in zwei Fällen in einer primär entkapselten und gestauten Niere, trotz starken Blutreichtums des Organes, im Vergleich zu der normalen Niere desselben Tieres nur einen dem Nierengewichte entsprechenden normalen Kochsalzgehalt gefunden habe, während in zwei anderen nicht entkapselten Nieren nach der Stauung ein vermehrter Kochsalzgehalt nachweisbar war.

Ohne auf den Wert dieser Befunde vorläufig einzugehen, wäre die Frage vorzulegen, ob nicht in dem mit einem elastischen Gewebe umhüllten Organ (etwa durch den elastischen Druck der Kapsel) eine raschere Ödembildung zustande kommen könnte, als an einem Organ, das dieser elastischen Druckwirkung nicht ausgesetzt ist*). In den mikroskopischen Schnitten fanden sich allerdings in beiden Versuchen in bezug auf die Quellung der Zellen ziemlich gleiche Veränderungen; ein Ödem des interstitiellen Gewebes läßt sich in den Schnitten leider nur schwer und unsicher nachweisen.

Für die Annahme, daß im Anschluß an eine Zirkulationsstörung eine sekundäre Veränderung in dem Nierengewebe im Sinne eines Ödems vor sich geht, spricht auch die Verschiedenheit in dem Verlauf einer

*) Dazu käme noch die bereits erwähnte Blutung auf die entblößte Oberfläche der primär dekapsulierten Niere, wodurch eine stärkere Druckspannung im Organ und damit eine stärkere Ödembildung verhindert wird.

Albuminurie, je nachdem die ursächliche Zirkulationsstörung nur ganz kurze Zeit anhielt oder durch längere Zeit in Wirksamkeit blieb. Kurz dauernde, selbst hochgradige Zirkulationsstörungen haben in der Regel eine rasch abklingende Albuminurie zur Folge, während länger dauernde, selbst geringgradigere Zirkulationsstörungen eine länger dauernde, langsamer abklingende, demnach viel resistentere Albuminurie verursachen. Daß länger anhaltende, dabei zugleich hochgradige Zirkulationsstörungen auch bei normalen Individuen eine sehr lange anhaltende Albuminurie verursachen können, habe ich bereits erwähnt.

Endlich habe ich bereits des Umstandes Erwähnung getan, daß eine längere Zeit andauernde Kochsalzretention und Wasserretention nach einer rasch einsetzenden stärkeren Albuminurie unter Umständen eine etwas später einsetzende und vorübergehende Zylindrurie zur Folge haben kann. Ich stelle mir den Zusammenhang zwischen Albuminurie und Zylindrurie in der Weise vor, daß eine stärkere Zirkulationsstörung vorerst eine Albuminurie, bei längerer Dauer, im weiteren Verlauf ein stärkeres Ödem bedingt, und daß das letztere zur Zylinderbildung führt.

Es wäre demnach die Anwesenheit der Zylinder als ein Zeichen eines Nierenödems aufzufassen, die Zylinder also keineswegs mit der Albuminurie in einen kausalen Zusammenhang zu bringen. Wir sehen deswegen auch sehr häufig starke Albuminurien sowohl bei orthostatischen als auch normalen Kindern ohne Zylindrurien einhergehen, weil die intensiveren Zirkulationsstörungen in der Regel bloß kurze Zeit andauern und dadurch zu keiner stärkeren Ödembildung in den Nieren Veranlassung geben.

12. Die Nephritis.

Von wesentlicher Bedeutung ist meines Erachtens die mangelhafte Funktion der Nierenkapsel bei der Nephritis.

Vergegenwärtigen wir uns vor allem die anatomischen Verhältnisse der Niere und ihrer Kapsel bei der gesunden und der nephritischen Niere. Bei der ersteren ist die Kapsel ein selbständiges, mit zahlreichen elastischen Fasern versehenes, dehnbares und in seiner Funktion unbehindertes Gewebe, das seine elastische Wirkung in der früher angegebenen Weise auf die ganze Nierenoberfläche gleichmäßig auszuüben vermag. Bei der nephritischen Niere kommt es dagegen zu ausgedehnten Verwachsungen des Organes mit seiner Kapsel, wodurch die Funktion derselben sowohl im Sinne der Dehnbarkeit als auch des elastischen Zuges behindert wird. Dazu kommt noch die histologische Veränderung in ihrer Struktur, ihre Verdickungen, die häufig zu schwieligen Veränderungen und zum Zugrundegehen des eingelagerten elastischen Gewebes führen, um so mehr als gerade das elastische Gewebe durch Infektion und Entzündung sehr rasch einem Schwunde anheimfällt (Wiesel). Ein rasches Übergreifen der „Entzündung“ von der Niere auf die Nierenkapsel erscheint schon durch die Anordnung der Gefäße möglich, wobei hauptsächlich die bereits erwähnten capillaren Gefäße zwischen der der Niere anhaftenden Nierenhülle und der

Nierenkapsel in Betracht gezogen werden müssen. Endlich werden die sekundären Schrumpfungen der Nierenkapsel auch zu sekundären Veränderungen im Nierenparenchym führen.

Aus den angeführten Ursachen erscheint es nicht unmöglich, daß einzelne klinische Merkmale der Nephritis durch die veränderte Kapsel und ihre mangelhafte Funktion erklärt werden könnten.

Ganz gut stimmen in erster Linie mit den angeführten Ansichten die Resultate der jetzt geübten chirurgischen Behandlung der Nephritis überein. Es hat sich gezeigt, daß die Dekapsulation bei Urämien und Eklampsien, die mit Anurie einhergehen, einen prompten Effekt erzielen kann, insofern als sich nach dem Eingriff alsbald die Diurese einstellt und damit auch die bedrohlichen Erscheinungen schwinden. Dabei wird die Niere bei der Operation meist groß und öfter blutreich gefunden und die Beobachtung gemacht, daß sich im Anschluß an die Dekapsulation eine stärkere Blutung und Transsudation auf die Nierenoberfläche einstellt, ganz ähnlich, wie ich dies bei der sekundären Dekapsulation einer vorher gestauten Niere beschrieben habe.

Die Transsudation der serösen Flüssigkeit, die ich als Zeichen eines Ödems und einer Lymphstauung auffassen möchte, hat auf die Zirkulation in der Niere beziehungsweise auf die Zirkulations- und Funktionsstörungen in derselben einen gleichen Effekt, als wenn an der Niere eine lokale Blutentziehung oder eine ausgiebige Punktion des Ödems vorgenommen worden wäre. Durch die Transsudation also werden reichliche Mengen Ödemflüssigkeit aus dem Nierengewebe entfernt werden, damit wird aber nicht allein die Möglichkeit einer günstigeren Blutzirkulation geschaffen, sondern es könnte damit auch die Kompression der Tubuli behoben werden, die ich in den gestauten und ödematösen Nieren der Versuchstiere nachgewiesen habe. Beide Momente, verbesserte Blutzirkulation und Freiwerden der Lymphwege einerseits, Beheben der Kompression der Harnkanälchen andererseits können dazu beitragen, daß eine unterbrochene Diurese wieder in Gang gesetzt wird. Für diese Ansicht spricht die Erfahrung, daß es sich in den operativ günstig beeinflußten Fällen meist um vergrößerte, gespannte Nieren handelt, sowie die fast momentan einsetzende Diurese, die auf die Behebung eines lokalen, mechanischen Hindernisses hindeutet.

Im Gegensatz zu diesen Erfolgen des operativen Eingriffes bei akuten Funktionsstörungen und Anurien ist bisher eine günstige Beeinflussung chronisch entzündlicher Nierenprozesse kaum beobachtet worden, vor allem sind Dauerheilungen bisher nicht erzielt worden. Auch diese Erfahrung läßt sich durch meine an Tieren gemachten Beobachtungen erklären. — Eine Dekapsulation entblößt das Organ von seiner funktionell wichtigen Kapsel, sie kann demnach als solche von vornherein keinerlei günstigen Einfluß auf die Nierenfunktion ausüben, ausgenommen den oben erwähnten Fall, daß damit eine momentane Entspannung des Organs und damit ein momentaner Erfolg beabsichtigt wird. Auch der nach meiner Ansicht für die Nierenfunktion schon unter physiologischen Bedingungen sehr wichtige Kollateralkreislauf

der Nieren wird durch die Dekapsulation nicht verbessert, solange sich nicht daran eine künstliche Anastomosenbildung anschließt, wie dies in der letzten Zeit tatsächlich durch das Fixieren des Netzes an die Nierenoberfläche versucht wurde.

Ein Dauererfolg kann nach einer Dekapsulation ebenfalls nicht erwartet werden. Denn die „Heilung“ nach dieser Operation geht in der Weise vor sich, daß sich an der Operationswunde, die in diesem Falle die von ihrer Kapsel entblößte Nierenoberfläche darstellt, eine schwielige Narbe bildet, die mit der Nierenoberfläche fest verwächst und die Niere außerdem an ihre Umgebung fixiert. Diese derbe fibröse Kapsel, der das elastische Gewebe vollständig mangelt, behindert aber die Niere in ihrer Funktion zumindest ebenso, wie dies vor der Operation durch die entzündlich veränderte Kapsel geschehen ist. Auch im Tierversuch kann man diesen ungünstigen Einfluß der postoperativen „Kapsel“ deutlich nachweisen. Wenn man das Tier die Dekapsulation mehrere Wochen überleben läßt und dann an dieser von schwieligem Gewebe umgebenen dekapsulierten Niere die Stauungsversuche macht, so kann man sich davon überzeugen, daß diese Niere auf Zirkulationsstörungen ebenso wie etwa eine frisch dekapsulierte Niere reagiert.

Sowohl die experimentellen Befunde als auch die klinischen Erfahrungen sprechen demnach dafür, daß der Nierenkapsel eine wichtige Rolle sowohl unter physiologischen als auch pathologischen Verhältnissen zukommt.

Unter physiologischen Verhältnissen hat sie den Zweck, das Organ während seiner sekretorischen Tätigkeit zu unterstützen, indem sie auf die Regulierung der Organgröße, auf die wechselnde Zirkulation während der Funktion sowie im Ruhezustand und wahrscheinlich auch auf die Sekretion einwirken kann, indem sie mit der Oberfläche der Niere nur locker verbunden ist. Zu diesem Zwecke besitzt sie ein reichliches elastisches Gewebe, das auf die Nierenoberfläche und damit auf das Nierenparenchym eine gleichmäßige Wirkung auszuüben vermag.

Unter pathologischen Verhältnissen vermag die gesunde funktionstüchtige Kapsel vorhandene Störungen auszugleichen und dadurch die Nierenfunktion herzustellen, wie wir dies bei der Albuminurie der gesunden Individuen vorausgesetzt haben. Eine in ihrer Funktion minderwertige Kapsel dagegen wird unter denselben Verhältnissen die vorhandenen Störungen nur langsam und unvollkommen zu beheben imstande sein, wodurch auch die Nierenfunktion intensiver in Mitleidenschaft gezogen wird; wie dies vermutlich bei der orthostatisch-lordotischen Albuminurie der Fall ist.

Eine pathologisch veränderte Kapsel, die sowohl ihre Dehnbarkeit durch eine Fixierung an das Organ als auch ihre elastische Wirksamkeit durch das Zugrundegehen ihres elastischen Gewebes verloren hat, wird einen bedeutenden Ausfall für die Funktionstüchtigkeit der Nieren bedeuten. Daß in diesen Fällen neben dem Ausfall der elastischen Funktion auch noch Störungen wichtiger Kollateralbahnen hinzukommen, habe ich gleichfalls hervorgehoben.

13. Die Prognose der lordotisch-orthostatischen Albuminurie.

Die Prognose einer Erkrankung ist im allgemeinen von der Grundursache derselben abhängig. Sie richtet sich in erster Linie nach dem Wesen der pathologischen Veränderungen in dem erkrankten Organe, in zweiter Linie nach der Wichtigkeit und Bedeutung des erkrankten Organes für die Gesundheit oder das Leben des Gesamtorganismus, sowie danach, ob die pathologischen Veränderungen einen stationären oder progressiven Charakter haben oder bloß vorübergehender Natur sind. Daneben wird die Prognose bei den meisten Erkrankungen von den möglichen akuten Zwischenfällen und Komplikationen abhängen.

Wie dürfen wir nach den angegebenen Gesichtspunkten die Prognose bei der orthostatisch-lordotischen Albuminurie stellen? Bei dieser Erkrankung werden sowohl lokale ursächliche Momente in den Nieren als auch krankhafte Störung des Gesamtorganismus als Erklärung herangezogen. Welche Bedeutung haben diese verschiedenen Auffassungen über die Grundursache der Albuminurie in prognostischer Hinsicht? Sobald wir krankhafte Veränderungen in den Nieren auszuschließen berechtigt sind, dürfen wir die Prognose günstig stellen. Dies ist die Auffassung der meisten Autoren, weswegen auch die Erkrankung als eine gutartige beschrieben wird. — Eine angeborene Minderwertigkeit des Organs ist klinisch schwer zu beweisen. Die Krankheitssymptome allgemeiner Natur, die wir bei der orthostatisch-lordotischen Albuminurie finden, als ätiologisches Moment heranzuziehen, sind in den meisten Fällen ebenfalls wenig überzeugend. Denn einerseits können sie in vielen Fällen fehlen (Nervosität, vasomotorische Erscheinungen, Herz- und Pulsveränderungen), anderseits können alle Krankheitssymptome auch bei gesunden Individuen sich vorfinden, so daß wir annehmen müssen, daß diese Symptome in vielen Fällen von der orthostatisch-lordotischen Albuminurie als auch der „Albuminophilie“ unabhängig sind.

Ist die orthostatisch-lordotische Albuminurie überhaupt eine Krankheit? Unter Krankheit verstehen wir eine durch krankhafte Prozesse entstehende Funktionsschädigung eines Organs. In diesem Sinne kann die orthostatisch-lordotische Albuminurie nicht als Krankheit aufgefaßt werden. Sie ist bloß das sichtbare Symptom der Reaktion des Organismus auf die aufrechte Körperhaltung, die auf entwicklungsgeschichtlicher Basis beruht. Die Disposition zu dieser Form der Albuminurie beruht demnach nicht auf einer krankhaften Minderwertigkeit eines Individuums oder einer krankhaften Veränderung eines seiner Organe, denn jedes Individuum besitzt die ererbte Disposition oder Fähigkeit, von dieser „Krankheit“ befallen zu werden.

Das orthostatisch-lordotische Individuum ist deswegen vom klinisch-pathologischen Standpunkt nicht krank, sondern es besitzt bloß eine verminderte statische Fähigkeit, sich den, mit der aufrechten Körperhaltung verbundenen veränderten Zirkulationsverhältnissen anzupassen. — Sobald der Orthostat die aufrechte Körperhaltung vermeidet, ist er in bezug auf die orthostatische Albuminurie nicht krank, sondern gesund.

trotz der bestehenbleibenden anderweitigen krankhaften Erscheinungen seines Organismus; er würde also von der „Krankheit“ niemals befallen werden, wenn er auf allen vier Extremitäten gehen würde, ebenso wie umgekehrt das Tier aus denselben Gründen in einer aufrechten Körperhaltung wahrscheinlich häufig eine orthostatische Albuminurie zeigt, wie dies die Versuche an Hunden bewiesen haben, wenn man sie auf den Hinterpfoten senkrecht aufstellte. Der Orthostatismus ist demnach keine Krankheit, vielmehr in erster Linie entwicklungsgeschichtlich zu erklären, indem der „Orthostat“ eine Zwischenstufe zwischen den tiefen Stufen des Menschengeschlechtes und dem vollentwickelten Rassenmenschen darstellt. Deswegen ist auch der „Orthostatismus“ in der Regel in jener begrenzten Lebensperiode zu beobachten, in der das Einzelindividuum die höchste Stufe der entwicklungsgeschichtlich erworbenen Fähigkeit der aufrechten Körperhaltung sich aneignet und damit alle Folgen dieser statischen Veränderung seines Körpers auf sich nehmen muß.

Die Grundbedingung zur Aneignung einer aufrechten Körperhaltung und zur Einhaltung normaler statischer Verhältnisse ist ein entsprechendes Körperwachstum sowie eine zweckmäßige Entwickelung der aktiven und passiven Fixationsorgane. Das Körperwachstum prägt sich nicht allein in der charakteristischen Streckung des Köpers, sondern in erster Linie in den Veränderungen der Wirbelsäule aus. Die Wirbelsäule zeigt zu dieser Zeit nicht allein ein der Körperstreckung entsprechendes Wachstum, sondern eine gründliche Umgestaltung ihrer Form- und Maßverhältnisse. Jeder einzelne Wirbelkörper ändert während des Wachstums seine Form- und Maßverhältnisse in entsprechender Weise, so daß durch eine einfache mathematische Vergrößerung der Detailmaße eines kindlichen Wirbels niemals eine Wirbelsäule eines Erwachsenen entstehen würde. Dadurch, und wahrscheinlich auch durch Wachstumsveränderungen in der Form des Beckens, kommt es zu statischen Veränderungen und Verschiebungen in der Wirbelsäule, die sich wesentlich in der physiologischen Lordose ausdrücken. Werden diese normalen Bedingungen in irgendeiner Weise gestört, so kommt es zu Störungen in den statischen Verhältnissen der aufrechten Körperhaltung, die sich in einer abnormen Form der Lordose äußert. Als störende Momente des statischen Gleichgewichts kommen in erster Linie ein abnormes und sprunghaftes Wachstum, sowie eine relative Schwäche der Fixationsapparate, der Muskeln und Bänder in Betracht. Der Körper des Kindes strebt in solchen Fällen sprunghaft seiner vollen Entwickelung zu, während die Stütz- und Fixierungsapparate, in erster Linie der Wirbelsäule, nicht entsprechend folgen können.

Dieses meist zeitlich begrenzte Mißverhältnis zwischen den physiologischen statischen Veränderungen der Wirbelsäule und dem Stützapparat sind in erster Linie die Ursache der pathologischen Lordose und damit auch der orthostatisch-lordotischen Albuminurie, indem die pathologische Lordose in einer aufrechten Körperhaltung jene Zirhulationsstörungen verursacht, die zu den verschiedenen Funktionsstörungen in den Nieren Anlaß geben. Die Ursache der orthostatischen Albuminurie ist

deswegen nur insofern in dem „Orthostatismus" gelegen, als dabei die abnormen statischen Verhältnisse ausgelöst werden, die sich klinisch in erster Linie in der pathologischen Lordose äußern. Aus diesem Grunde sind wir auch imstande, den „Orthostatismus" und damit die Albuminurie bei einem orthostatischen Individuum auch in einer aufrechten Körperhaltung auszuschalten, wenn wir die abnormen statischen Bedingungen im Sinne der pathologischen Lordose (durch einen Ausgleich oder die Verhinderung derselben) in normale statische Verhältnisse umwandeln. Aus demselben Grunde können wir in einer horizontalen Körperlage und bei normalen Kindern einen „Orthostatismus" und damit eine Albuminurie provozieren, wenn wir die vorhandenen normalen statischen Verhältnisse (normale Lordose) künstlich in pathologische (pathologische Lordose) verwandeln. — Nachdem in diesen Versuchen der „Orthostatismus" und damit die Albuminurie eines Individuums ausschließlich auf der Veränderung der Statik im Sinne einer normalen oder pathologischen Lordose basieren, so ist man zu dem Schlusse berechtigt, daß sowohl der „Orthostatismus" als auch die Albuminurie auf dem Einflusse der Lordose beruhen, daß demnach den anderen klinischen Symptomen des „Orthostatismus" zunächst eine nur untergeordnete Bedeutung zugesprochen werden darf. Man kann nämlich bei Orthostaten in einer orthostatischen Körperhaltung die orthostatische Albuminurie ausschalten, trotzdem die anderen Symptome des „Orthostatismus" bestehen bleiben (Korrektur der Lordose); ebenso wie man eine orthostatische Albuminurie hervorrufen kann, ohne daß dabei andere Symptome des „Orthostatismus" in Aktion treten müssen (die Albuminurie der gesunden Kinder, die Albuminurie der Orthostaten im Liegen, beide ausschließlich durch die Imitation der pathologischen Lordose hervorgerufen).

Ferner habe ich erwähnt, daß sich noch andere Störungen aus dem Wachstum des Organismus ergeben, wie ich sie bei der Funktion der Nierenkapsel beschrieben habe. Auch dabei sehen wir vorübergehend ein Mißverhältnis zwischen einem Organ und seiner Kapsel entstehen, wie wir es etwa bei der Wirbelsäule und seinen Stützorganen gesehen haben. Dieses Mißverhältnis kann die Funktion des Organes ungünstig beeinflussen und dadurch das Zustandekommen der Albuminurie erleichtern.

Wenn ich demnach die orthostatisch-lordotische als Zeichen einer Entwicklungsstörung betrachte, die der rasch wachsende Organismus erleidet, so nehme ich damit nur den wiederholt ausgesprochenen Standpunkt der früheren Forscher ein. Ich konnte aber zugleich nachweisen, daß die Albuminurie nicht auf eigentümlichen Organveränderungen oder Konstitutionsanomalien beruht, sondern daß der „Orthostatismus" durch statische physikalische Anomalien erklärt werden kann.

Das Wachstum und die physiologische Entwickelung eines Individuums können gewiß auch in anderer Hinsicht Funktionsstörungen einzelner Organe verursachen. Es werden dadurch krankhafte Symptome entstehen, die unter Umständen, mit einer Albuminurie kombiniert, als ein klinisches Symptom derselben oder gar als ätiologischer Faktor angesehen werden, ohne daß sie mit der Albuminurie tatsächlich in Zusammen-

hang gebracht werden können. So wird das Wachstum des Herzens. dessen Massenzunahme durch das Wachstum des Körpers und des Gefäßsystems sowie durch die Anpassung an die gesteigerte Arbeit beansprucht wird, zwar nicht zu einer „Hypertrophie“ führen, es kann aber trotzdem manche funktionelle Störung des Herz- und Gefäßapparates durch dieses physiologische Wachstum erklärt werden. — Auch das Einsetzen der Funktion der Organe mit innerer Sekretion, die sich bisher im Ruhezustand befunden haben, werden vorübergehende Störungen funktioneller Natur hervorrufen können. — Das Körperwachstum und insbesondere die Pubertät bedeuten eine derartige Umwälzung im physiologischen „Staatshaushalte“ eines jeden Individuums, daß dabei Revolutionen im physiologischen Gleichgewichte mitunter nicht ausbleiben werden. Diese müssen aber keineswegs als Zeichen einer krankhaften Schädigung des Individuums oder eines seiner Organe aufgefaßt werden.

Keineswegs müssen endlich Konstitutionsanomalien zur Erklärung der orthostatisch-lordotischen Albuminurien oder zum Nachweis einer „Albuminophilie“ herangezogen werden, um so mehr, als Kinder mit der verschiedensten Konstitution daran erkranken können. Dies gilt auch von den Symptomen einer lymphatischen Minderwertigkeit, die sich insbesondere bei Großstadtkindern sehr häufig nachweisen läßt, ohne daß sie deswegen als ätiologischer Faktor herangezogen werden könnte.

Nach den letzten Ausführungen kann demnach die Prognose des Grundleidens der orthostatisch-lordotischen Albuminurie in allen Fällen als eine günstige aufgefaßt werden. Eine weitere Frage ist aber, ob die „Krankheit“ in allen Fällen ohne Schaden für das betroffene Organ verläuft. Nachdem wir an der Ansicht festhalten müssen, daß Zirkulationsstörungen in den Nieren als Ursache der Albuminurie anzusehen sind, so tritt die Frage in den Vordergrund, ob die Zirkulationsstörungen nicht doch schädliche Folgen für die Niere nach sich ziehen können, insbesondere dann, wenn wir an der Stauungstheorie festhalten. Wir wissen, daß andauernde Stauungen in den Organen sekundäre Veränderungen hervorrufen können, die sowohl das Parenchym als auch das interstitielle Gewebe betreffen. Bei der orthostatisch-lordotischen Albuminurie sind die Stauungsbedingungen allerdings von vornherein anders gegeben, indem die Stauungen in der Regel nicht hochgradig und auch nicht andauernd in Wirksamkeit sind, weil durch die fortgesetzten Lageveränderungen des Körpers (Liegen, Sitzen) sowie durch die Körperbewegungen (Gehen, Laufen) die Ursache der Zirkulationsstörungen zeitweise immer wieder aufgehoben wird, worauf sich auch die Stauungen rasch rückbilden können.

Wären diese günstigen Bedingungen nicht gegeben, so würde die Niere dieser Individuen wahrscheinlich bald akuten oder chronischen Veränderungen anheimfallen. Meine Beobachtungen, daß eine länger andauernde intensivere Zirkulationsstörung infolge Lordosieren eine lange anhaltende konstante Albuminurie und Zylindrurie hervorrufen konnte, die sich auch durch Bettruhe nicht beheben ließen, sowie die Versuche Fischls an Kaninchen lassen die Möglichkeit einer organischen

Veränderung der Niere nicht ausschließen. Auch klinisch ist die Frage über das weitere Schicksal der Orthostaten noch nicht abgeschlossen, indem den Ansichten, daß die Heilung regelmäßig erfolgt, Beobachtungen gegenüberstehen, die vermuten lassen, daß die orthostatische Albuminurie in eine chronische Nephritis übergehen könne. Mein zahlreiches Beobachtungsmaterial ist zur Klärung dieser Frage leider nicht verwertbar, weil die größte Zahl der Fälle zu einer Nachuntersuchung nicht mehr ermittelt werden kann. Mir stehen bloß vereinzelte Fälle zur Verfügung, bei denen eine zum Teil fortdauernde Beobachtung bis zu 7 Jahren möglich war. Bei nahezu allen Patienten war noch nach 4 bis 5 Jahren die Albuminurie nachweisbar, oder zumindest die Neigung zu derselben, indem auf eine aufrechte Körperhaltung jedesmal eine oft nur kurz dauernde Albuminurie beobachtet werden konnte. Hingegen sah ich in 2 Fällen, bei denen eine jahrelange Beobachtung eine nephritische Grundkrankheit mit Sicherheit ausschließen ließ, den Typus der Erkrankung sich wesentlich ändern. Die Albuminurie war in geringem Grade auch nach einer länger dauernden Bettruhe nachweisbar, zeigte aber dabei noch einen „orthostatischen Anstieg“. Eine zeitweise, durch längere Zeit andauernde Zylindrurie, sowie eine deutliche Herzhypertrophie und Blutdrucksteigerung ließen zusammen mit der atypischen Albuminurie auf eine beginnende chronische Nephritis schließen. Nachdem gerade in diesen 2 Fällen sich vom Beginn der Beobachtung durch die Untersuchung des Harnes in Einzelportionen eine auffallend konstante und kontinuierliche Tagesalbuminurie nachweisen ließ, die von eiweißfreien Intervallen kaum unterbrochen wurde, so erachte ich es als nicht für ausgeschlossen, daß in diesen Fällen eine andauernde Zirkulationsstörung in den Nieren vorhanden war, die im Laufe der Jahre zu einer chronisch entzündlichen Veränderung in den Nieren geführt hat. Ob nicht gerade in dieser Hinsicht der Nierenkapsel eine bedeutendere Rolle zukommt, indem eine funktionelle Schwäche desselben schwere Zirkulationsstörungen begünstigen wird und dadurch eine Veränderung des Organes ermöglicht, ist durch positive Argumente nicht zu beweisen. Jedenfalls möchte ich aber in bezug auf die Prognose zwischen leichten und schwereren Fällen der orthostatisch-lordotischen Albuminurie unterscheiden, dabei aber nicht die verschiedenartigen „Krankheitssymptome“ und die Intensität der Eiweißausscheidung in Erwägung ziehen, sondern ausschließlich auf den Typus der Eiweißausscheidung Gewicht legen.

Ist die Albuminurie schwankend, indem eiweißfreie und eiweißhaltige Harnportionen im Laufe des Tages wechseln, so möchte ich den Fall als leicht auffassen, wenn auch die Eiweißausscheidung fallweise einen starken Anstieg aufweist. Ist hingegen eine konstante, wenn auch geringe Eiweißausscheidung vorhanden, so möchte ich den Fall als schwerer auffassen. Diese Auffassung würde sich mit den Resultaten der Versuche decken, daß kurz dauernde Stauungen oft sehr starke, aber vorübergehende Albuminurien, dagegen lange einwirkende Stauungen langdauernde und resistente Albuminurien erzeugen.

14. Die Therapie der Albuminurien.

Welche therapeutischen Maßregeln stehen uns zur Verfügung, um eine Albuminurie zum Verschwinden zu bringen oder zumindest ihren Verlauf günstig zu beeinflussen oder zu verkürzen?

Nachdem die Prognose der orthostatisch-lordotischen Albuminurie auch in bezug auf die vollständige Restitution im allgemeinen günstig gestellt werden kann, so werden wir in der Regel zu keinen einschneidenden Maßregeln gezwungen sein. Zu diesen zähle ich vor allem eine diätetische Behandlung sowie eine körperliche Schonung, und vor allem die Bettruhe. Von der letzteren habe ich eine günstige Wirkung auf den Verlauf der Albuminurie in keinem Fall gesehen. Ich sah im Gegenteil nach einer längeren Bettruhe eine Verschlimmerung des Leidens insofern, als die Albuminurie in den ersten Tagen nach dem Aufstehen eine intensivere war als vor der Bettruhe. So habe ich insbesondere auch bei Rekonvaleszenten nach den verschiedensten Krankheiten eine vorübergehende orthostatisch-lordotische Albuminurie nachweisen können und dieselbe direkt auf die Bettruhe zurückgeführt, indem ich als Ursache der Albuminurie die Schwächung der Körpermuskulatur durch die Krankheit und die Bettruhe beschuldigte. Tatsächlich sieht man auch die Albuminurie der Rekonvaleszenten rasch wieder verschwinden, wenn sich dieselben einige Zeit körperlich erholt und gekräftigt haben. Diese Beobachtung hat eine große praktische Bedeutung, wenn es sich um Scharlachrekonvaleszenten handelt, da in manchen dieser Fälle an eine übersehene Scharlachnephritis gedacht wird. Ich habe in einzelnen dieser Fälle, die im Verlaufe der Scharlacherkrankungen auf das exakteste beobachtet wurden und dabei niemals eine Spur von Eiweiß zeigten, bei dem ersten Aufstehen, schon nach den ersten 5 Minuten eine starke Albuminurie gefunden, die einen typisch orthostatisch-lordotischen Charakter hatte, ohne daß vor oder nachher eine Spur einer Entzündung oder Reizung der Nieren nachgewiesen werden konnte.

Nachdem die orthostatisch-lordotische Albuminurie als ein Symptom eines statischen Mißverhältnisses zwischen Wachstum und Körperkraft aufgefaßt werden muß und wir von diesen beiden ursächlichen Faktoren bloß den letzteren beeinflussen können, so ist unser Hauptaugenmerk in der Therapie auf die letztere zu lenken. Neben einer entsprechenden kräftigen Ernährung ist auf eine ausreichende Bewegung, insbesondere in unebenem Terrain und auf entsprechende Muskelübungen zu sehen. Zu vermeiden ist ausschließlich ein längeres ruhiges Stehen, nachdem dasselbe in der Regel zur Ermüdung und zu einer stärkeren Albuminurie führt, während eine gleichmäßige Bewegung letztere geradezu zu verhindern vermag.

Neben den entsprechenden Turnübungen ist insbesondere auch für die Kräftigung jener Muskelgruppen Sorge zu tragen, die bei dieser Form der Albuminurie in erster Linie in Betracht kommen: die lange Rückenmuskulatur und die Bauchmuskulatur. Nachdem die erstere durch die oft jahrelange abnorme Körperhaltung eine relative Verkürzung

erleidet, meist auch in einem leicht kontrahierten Zustand sich befindet, so daß sie als Muskelwülste neben der Wirbelsäule sich findet, so wird man durch entsprechende Übungen, die in einem Vorbeugen des Oberkörpers beruhen, auf diese Einfluß nehmen. Die meist schwächliche Bauchmuskulatur, die im Gegensatz zu den langen Rückenmuskeln eine Dehnung erfährt, wodurch auch der meist nachweisbare große Bauch der Orthostaten entsteht, wird durch Erheben des Oberkörpers aus einer flachen Rückenlage in eine sitzende Stellung vermittels der Bauchmuskulatur entsprechend gekräftigt. Diese Übungen lassen sich durch verschiedene Variationen (Hantelübungen, Aufsetzen bei pendelnden Beinen usw.) entsprechend verbessern und in ihrer Wirksamkeit steigern. Daneben werden Korrektionsübungen vorgenommen, durch die der Patient auf seine pathologische Haltung aufmerksam gemacht wird und die Fähigkeit erhalten soll, die entsprechend veränderte Haltung erst willkürlich, später unwillkürlich einzuhalten. Selbstverständlich muß dabei verhindert werden, daß der Patient eine unschöne nach vorwärts gebeugte Körperhaltung einnimmt. Mit einiger Aufmerksamkeit und Geschicklichkeit lernt er sehr rasch diese Haltung einzunehmen, insbesondere in jenen Fällen, in denen vorher Kreuzschmerzen sowie Schmerzen unter den Rippenbogen bestanden haben. Ich halte letztere für ein charakteristisches Symptom der abnorm lordotischen Haltung, die an der Ansatzstelle der gedehnten Bauchmuskeln entstehen, um so mehr, als dieselben in einer korrigierten Haltung sofort verschwinden. Ich habe in dieser Weise jahrelang bestehende und beobachtete Albuminurien schon nach einigen Tagen definitiv verschwinden sehen; mitunter in Fällen, in denen eine vorübergehende Zylindrurien zu der Diagnose Nephritis und zu einer entsprechenden langwierigen Therapie Veranlassung gegeben haben.

Giebt es Indikationen, die es uns angezeigt erscheinen lassen, die Albuminurie sofort und definitiv zu beheben und besteht die Möglichkeit, diesen Effekt in einfacher Weise zu erreichen? Dabei sind nach meiner Ansicht zwei Faktoren von entscheidender Bedeutung. In jenen Fällen, in denen eine konstante und sehr resistente Albuminurie beobachtet wird, halte ich aus den früher angeführten Gründen eine möglichst rasche Behebung der Albuminurie für angezeigt. Als Zweites käme das Sistieren der Albuminurie zur Sicherung der Diagnose in zweifelhaften Fällen in Betracht, um unter Umständen zugleich auch einen Einfluß auf die Umgebung der Patienten zu gewinnen. Wenn die Diagnose zwischen orthostatischer Albuminurie und Nephritis aus irgendwelchen Gründen schwankt, so ist ein therapeutischer Versuch, der zugleich zur Klärung der Diagnose führt, gewiß berechtigt, insbesondere wenn dadurch andere schwerwiegendere therapeutische Maßregeln, die oft ein großes Opfer für die Patienten bedeuten, verhindert werden können. Ich habe bereits eine größere Anzahl von Fällen gesehen, die durch längere Zeit als Nephritis angesprochen wurden und eine qualvolle Schonungstherapie durchgemacht haben, sowie insbesondere auch ähnliche Fälle bei Erwachsenen beobachtet, bei denen ich die jahrelange

Albuminurie nach wenigen Tagen beheben konnte, von der sie durch mehrere Jahre eine Heilung durch einen Aufenthalt in Ägypten vergebens erhofft haben (Abb. 25).

Ebenso wichtig ist es mitunter, die Eltern der Patienten durch eine rasche Behebung der Albuminurie über das Wesen des Leidens zu orientieren. Viele Eltern betrachten ihr Kind trotz guter Prognose so lange für krank, als es eine Eiweißausscheidung zeigt, insbesondere wenn sich ein oder das andere Mal Zylinder nachweisen lassen, oder wenn anamnestisch eine Nephritis oder eine verdächtige Halsentzündung als Ursache der Erkrankung vermutet wurde. Die Lehre von der Zylindrurie, die Verantwortung, die der Arzt dadurch trägt, lassen in diesen Fällen in der Regel die Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf Nephritis laut werden; insbesondere dann, wenn sich durch eine fehlerhafte Beobachtung, wie ich sie oben beschrieben habe, mitunter auch in dem „Morgenharn“ Eiweiß nachweisen läßt. Welche Folgen die Ängstlichkeit des Patienten oder dessen Umgebung und ein Schwanken des Arztes dann für die Lebensweise, sowie für das Wohl und die Erziehung der Kinder nach sich zieht, brauche ich wohl nicht ausführlich zu schildern. Ich glaube, daß bei keiner Krankheit im Kindesalter klinisch scheinbar berechtigte Fehldiagnosen so ernste Konsequenzen nach sich ziehen können, wie bei den verschiedenen Formen der Albuminurie.

Ich habe gerade in den Familien von Kollegen die Erfahrung über jene trostlosen Folgen machen können, die diese an sich so harmlose Erkrankung manchmal nach sich ziehen kann. In solchen Fällen erreicht man mit einer guten Prognose nur wenig; das Kind wird trotzdem geschont und entsprechend erzogen und die Heilung unter zahllosen Harnanalysen erwartet. Diese Zeit kann aber für das Kind eine verlorene Jugend bedeuten, die niemals wiedergegeben werden kann. Denn die sehr verschiedenartigen Freuden in den einzelnen Altersphasen der Kinderjahre wechseln und schwinden so rasch, daß sie schon nach einer kurzen Spanne Zeit nicht mehr ersetzt werden können. In solchen Fällen erachte ich es als angezeigt, durch ein rasches Beheben der Albuminurie das Vertrauen der Eltern zu gewinnen, und ich habe durch dieses Vorgehen schon manche „Nierenentzündung“ von weiteren „therapeutischen Maßregeln“ befreit.

Die Albuminurie kann dauernd behoben werden durch eine dauernde Korrektur des Oberkörpers in der Weise, daß trotz einer aufrechten Körperhaltung eine abnorme Lordose verhindert wird, d. h. wenn aus dem „Orthostatismus“ die pathologische Lordose ausgeschaltet wird. Dies erreichen wir durch ein Mieder, das alle Körperbewegungen frei läßt und bloß das abnorme Lordosieren verhindert.

Zu diesem Zwecke habe ich ein Mieder konstruiert, das ausschließlich auf dem Prinzip beruht, daß eine abnorme Lordose unbedingt verhindert wird, wenn ein entsprechender Zug auf die Unterbauchgegend ausgeübt wird (Abb. 32). Dabei wird jede Behinderung des Oberkörpers vermieden und auch keinerlei passive Stütze angewendet, die die Funktion und Entwicklung der Rumpfmuskulatur irgendwie hemmen würde. Die

Haltung in dem Mieder ist also keine passive, sondern eine aktive und mit einer vollen Funktionsfreiheit der Körpermuskulatur verbunden. Das Mieder besitzt rückwärts zwei dünne Stahlschienen, die durch ein entsprechend angebrachtes Scharnier ein Vorwärtsbeugen gestatten. Diese Schienen haben ausschließlich den Zweck, als Fixationspunkt für das elastische Zugband zu dienen, das von der Unterbauchgegend nach aufwärts strebt. Die weichen Anteile des Mieders dienen dazu, das Stütz- und Zugband zu fixieren und sind deswegen bloß am Beckengürtel anliegend, sonst aber über der Oberbauchgegend und unteren Brustappertur vollständig lose angelegt. Das Mieder verhindert nicht bloß dauernd eine Albuminurie in aufrechter Körperstellung, sondern es ist auch imstande, eine vorausgegangene Albuminurie (die etwa versuchsweise vor dem Anlegen des Mieders provoziert wird) in kürzester Zeit auch in einer aufrechten Körperhaltung zum Schwinden zu bringen. Der Patient ist demnach in bezug auf den „Orthostatismus" bzw. auf die orthostatische Albuminurie trotz vollkommener Bewegungsfreiheit unter denselben günstigen Bedingungen, als wenn er eine dauernde Bettruhe einnehmen würde. Dabei kann der Patient aber seine Muskulatur kräftigen, nachdem in dem Mieder jeder Sport ermöglicht wird, ohne daß sich jemals eine Albuminurie zeigen würde. In dieser Weise ist der Patient von der Albuminurie sofort befreit, ohne auf das Schwinden derselben 4 bis 5 Jahre warten zu müssen.



Abb. 32.

Das Tragen eines Mieders sehe ich trotzdem bloß als ein Hilfsmittel an, um den Patienten an eine entsprechende Haltung zu gewöhnen und daneben durch eine entsprechende Therapie zu kräftigen. Eine nachteilige Wirkung kann das Tragen des Mieders in keiner Weise haben, nachdem weder das Wachstum des Körpers noch die Aktionsfreiheit desselben irgendwie behindert ist. Dagegen wird sehr zweckmäßig der Hängebauch behoben und die oft sehr lästigen Kreuzschmerzen und die leichte Ermüdbarkeit bei diesen Patienten zum Schwinden gebracht.

Im Anschluß an diese Erörterungen möchte ich noch einige Worte über die nephritische Albuminurie hinzufügen. — Ich habe bereits früher erwähnt, daß die echten nephritischen Albuminurien auf physikalische Momente, wie Lordosieren, Kompression, auffallend wenig reagieren, indem bei ihnen die vorhandene Albuminurie einen nur geringen Anstieg aufweist, während dieselben Momente bei der orthostatisch-lordotischen Albuminurie und bei gesunden Individuen eine oft enorme Eiweißausscheidung provozieren. Ich habe diese Verschiedenheit in der Reaktionsfähigkeit der Nieren auf mechanische Insulte bei der Nephritis auf die Kapselveränderungen zurückgeführt, indem die adhärente und bindegewebig veränderte Kapsel wahrscheinlich eine plötzliche intensive Stau-

ung nicht zuläßt. Weiterhin werden dabei gewiß auch die Veränderungen in dem Blut- und Lymphgefäßsystem, sowie in dem Bindegewebe der Nieren eine wesentliche Rolle spielen. Ich möchte deswegen das differente Verhalten der Niere und ihre Reaktionsfähigkeit in bezug auf die erwähnten Einflüsse als ein differentialdiagnostisches Hilfsmittel zwischen einer normalen und einer entzündlich veränderten Niere ansehen.

Dagegen habe ich einige Fälle beobachtet, bei denen Lordosierungsversuche (z. B. Knien) einen stärkeren Anstieg der Albuminurie zur Folge haben. In diesen Fällen war auch ein auffallend stärkerer Anstieg der Albuminurie durch das Aufrichten des Körpers aus einer horizontalen Lage nachweisbar, als wir es sonst bei der Nephritis beobachten können, sowie viel intensivere Schwankungen in der Tagesalbuminurie, als es sonst bei der Nephritis der Fall ist.

Eine Inspektion der Rückenkonfiguration bei diesen Individuen (es handelt sich meist um Erwachsene) zeigt entweder eine ausgesprochene bogenförmige Lordose oder eine stufenförmige Knickung in der Gegend des letzten Brustwirbels, die sich auch bei einer extremen Vorwärtsbeugung nicht vollständig ausgleichen läßt. (Engelmann hat in der letzten Zeit diese Abnormität als Vertebra prominens infer. bezeichnet.) In diesen Fällen taucht meiner Ansicht die Frage auf, ob es sich nicht um Kombinationen von Nephritis und orthostatisch-lordotischer Albuminurie handelt oder um den bereits erörterten Übergang einer orthostatisch-lordotischen Albuminurie in eine sekundäre Nephritis. Letztere Möglichkeit ist auch klinisch schon deswegen nicht von der Hand zu weisen, weil, wie ich es beobachten konnte, diese Fälle auch nach einem jahrelangen Bestehen eine geringe Herzhypertrophie und Blutdrucksteigerung zeigen, daß Zylindrurien nur zeitweise beobachtet werden und die Patienten keine nephritische Blässe oder anderweitige nephritische Symptome zeigen. Auch in bezug auf den Chemismus der Eiweißkörper deckt sich diese Nephritis mit der orthostatisch-lordotischen Albuminurie insofern, als sich neben reichlichem Serumalbumin ($^1/_4$ bis $^1/_2$ Promille) in der Regel der essigsäurefällbare Körper nachweisen läßt. Von besonderem Interesse war eine diesbezügliche Beobachtung in der allerletzten Zeit. Ein Patient, der, soweit es nachgewiesen werden konnte, schon seit $1^1/_2$ Jahren eine konstante Albuminurie hatte, verlangte gegen mein Anraten ein Mieder, obwohl von einem Sistieren der Albuminurie selbstverständlich keine Rede sein konnte. Bei ihm stieg die Albuminurie schon nach 10 Minuten Stehen erheblich an, der essigsäurefällbare Körper konnte dagegen in keiner der zahlreichen untersuchten Harnportionen nachgewiesen werden. Schon nach wenigen Tagen, an denen Lagerungen vorgenommen wurden und das Mieder getragen wurde, konnte dagegen in jeder der Harnportionen der essigsäurefällbare Körper nachgewiesen werden. Diese Beobachtung würde sich mit meinen Versuchsergebnissen decken, daß eine stärkere Stauung auch bei gesunden Individuen eine Albuminurie hervorrufen kann, bei der der essigsäurefällbare Körper fehlt und daß

die letztere erst nach dem Zurückgehen der Stauungsursache wieder in Erscheinung tritt*).

Ganz ähnliche Beobachtungen können wir auch klinisch bei der Nephritis auf der Höhe der Erkrankung und zur Zeit des Abklingens der Entzündungserscheinungen machen. Vielleicht wäre in solchen Fällen eine entsprechende orthopädische Behandlung zu versuchen. Von derselben ist zwar eine Heilung kaum zu erwarten, es ließe sich aber damit vielleicht ein Fortschreiten des vorerst anscheinend benignen Krankheitsprozesses hintanhalten.

Als Zweites möchte ich noch die Hochlagerung bei der Nephritis kurz besprechen. Ich habe bereits gelegentlich der Diureseversuche bei Flüssigkeitsaufnahme erwähnt, daß die Polyurie sowohl bei normalen als bei orthostatisch-lordotischen und nephritischen Kindern viel regelmäßiger einsetzt, wenn man zu dieser Zeit eine Hochlagerung anwendet, daß sich demnach die Niere bei der Hochlagerung in bezug auf eine gesteigerte Wasserausscheidung unter den günstigsten Bedingungen befindet. Ferner konnte ich zeigen, daß bei Nephritikern auch ohne Flüssigkeitsaufnahme bei Hochlagerung eine stark gesteigerte Diurese auftreten kann, die sich in der Kurve mit der künstlichen Polyurie deckt. Ich habe diese Erscheinung darauf zurückgeführt, daß durch die bei der Hochlagerung geschaffenen günstigeren Bedingungen für eine Wasserausscheidung vielleicht eine Resorption von Zellgewebsödem stattfindet. Ferner habe ich erwähnt, daß während der Hochlagerung infolge der Polyurie eine starke Verminderung der Albuminurie nachzuweisen ist und daß diese Verminderung noch einige Zeit bei Körperbewegung anhält. Endlich konnte ich in manchen Fällen eine vermehrte Ausscheidung von Kochsalz und Harnstoff während der Polyurie beobachten. Es kommt demnach während der Hochlagerung zu einer gesteigerten Wasserausscheidung, mitunter zu einer gesteigerten Ausschwemmung der festen Harnbestandteile und zu einer durch längere Zeit anhaltenden verminderten Albuminurie. Dieses Trias läßt mit Sicherheit annehmen, daß sich bei der Hochlagerung eine gesteigerte Funktionstüchtigkeit der Nieren einstellt. Ich habe endlich die Vermutung ausgesprochen, daß durch die vermehrte Wasserausscheidung eine Entlastung der Herzarbeit stattfinden könnte und daß dadurch Dilatationserscheinungen günstig beeinflußt werden.

Ich habe die Hochlagerungen bei Nephritikern in der Weise ausgeführt, daß ich sie täglich 2- bis 3 mal für eine Stunde entsprechend lagerte und in den ersten Versuchstagen vorher durch mehrere Stunden jede Flüssigkeitsaufnahme vermeiden ließ, um den Erfolg der Lagerung beurteilen zu können. In der Zwischenzeit ließ ich die Patienten (akute Formen ausgenommen) sich frei herum bewegen.

Nachdem ich die Resultate zum Teil bereits ausführlich mitgeteilt habe, will ich bloß noch auf den Fall der akuten Nephritis hinweisen,

*) In diesem Falle hätten wir etwa aus der durch den nephritischen Prozeß und durch die Lordose kombinierten Albuminurie die letztere Ursache ausgeschaltet und durch die Verminderung der Zirkulationsstörungen die Albuminurie günstig beeinflußt.

bei dem es gelang, zur Zeit der Oligurie durch die Hochlagerung einen großen Teil der Tagesdiurese zu erzielen. Bei dieser Patientin habe ich von Beginn der Nephritis keine Milchdiät verordnet, sondern die Menge derselben auf $^3/_4$ Liter restringiert, daneben aber reichlich salzarme Gemüse, Mehlspeisen, Obst und Kompotte geben lassen. Dabei hat mich die Erfahrung geleitet, die ich bei meinen Diureseversuchen gemacht habe, daß eine gesteigerte Diurese bei einer reichlichen Milchzufuhr viel seltener beobachtet wird als auf eine Wasserzufuhr, daß also die Milch nicht in allen Fällen leicht ausgeschieden wird und dadurch zu einer Flüssigkeitsretention führen kann, insbesondere dann, wenn man zugleich auch noch körperliche Ruhe anordnet. Dafür spricht auch das blasse, gedunsene Aussehen, das ich öfter bei mit Milch überfütterten und geschonten nephritischen Kindern gesehen habe, während sich ihr Aussehen auf eine gemischte Ernährung entschieden besserte. Die Milchdiät kann demnach nicht in allen Fällen als Diureticum oder gar als ein spezifisches Heilmittel angesehen werden, während umgekehrt eine rationelle gemischte Ernährung ohne nachteilige Folgen auf das Allgemeinbefinden günstig einwirken kann.

Zum Schluß möchte ich noch einige Bemerkungen über den Wert anderer therapeutischer Maßregeln bei der Nephritis hinzufügen. Die Beobachtung, daß bei Nephritikern die erste Harnportion nach dem tiefen Schlafe häufig eiweißreicher ist als die nächstfolgende Harnportion nach dem Erwachen, ist nicht so selten. Dabei werden nach meiner Ansicht im tiefen Schlafe die fehlende Muskelaktion und wahrscheinlich auch die herabgesetzten Reflexvorgänge, Pulsverlangsamung und Blutdrucksenkung, eine ursächliche Rolle spielen (dafür spricht auch die morgendliche Polyurie, die oft nach dem Erwachen aus dem tiefsten Schlafe sich einstellt). Diese Beobachtung legt die Vermutung nahe, daß eine möglichst ausgiebige Ruhigstellung des Körpers und Vermeidung von Muskelaktionen, die wir durch die Bettruhe bei Nephritikern erzielen wollen, keineswegs die günstigsten Bedingungen für die Nierenfunktion darstellen, daß im Gegenteil Muskelaktionen in mancher Hinsicht einen günstigen Einfluß ausüben können. Dieselben regen die Blut- und Lymphzirkulation an, indem sie dieselbe durch die Massage der Capillaren und Gewebsspalten fördern, ebenso wie wir umgekehrt in ruhiggestellten Körperteilen eine Blut- und Lymphstauung beobachten können. Tatsächlich habe ich auch bei einigen Nephritisfällen einen günstigen Einfluß der Körperbewegung auf die Albuminurie gesehen, indem dieselbe während der Bewegung geringer war als in konstanter Bettruhe. In einem Falle einer hämorrhagischen Nephritis konnte ich (nach Ablauf des fieberhaften Stadiums) beim Gehen eine geringere Hämaturie beobachten als in den Harnportionen nach längerer Bettruhe.

15. Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit habe ich jene Erfahrungen mitgeteilt, die ein jahrelanges, andauerndes Studium der Frage der Albuminurie ermittelt haben. In bezug auf die orthostatisch-lordotische Albuminurie

bin ich zu dem Schluß gekommen, daß es sich dabei um Pubertätserscheinungen handelt, insoweit sie das Wachstum betreffen und bin damit eigentlich auf die Anschauungen früherer Autoren zurückgekommen. Auch in bezug auf das auslösende Moment habe ich früher geäußerte Ansichten akzeptiert, indem ich die Ursache der Albuminurie auf Zirkulationsstörungen zurückgeführt habe. Damit habe ich aber keineswegs „die Frage der orthostatischen Albuminurie zurückgeschraubt", wie Pollitzer sich ausdrückt, sondern ein ganz neues und wesentliches Moment zur Lösung der Frage gebracht. Denn alle vorausgegangenen Versuche und Untersuchungen können zwar zur nachträglichen Bestätigung meiner Anschauung herangezogen werden, die Lösung derselben ist aber erst gelungen, als ich auf das bisher von keiner Seite erwähnte ätiologische Moment hingewiesen habe. Alle bisherigen Versuche haben zwar zu der Überzeugung geführt, daß in dem Aufrichten des Körpers oder in der aufrechten Körperstellung das ursächliche Moment gelegen sein müsse, ich konnte aber den Nachweis erbringen, daß in der Körperhaltung jenes Detail übersehen würde, das als ausschließliches ätiologisches Moment in Betracht kommt. Aus diesem Grunde habe ich die Albuminurie als lordotisch bezeichnet und möchte sie auch weiterhin orthostatisch-lordotisch benennen, weil sie sich für praktische Begriffe klinisch doch fast ausschließlich in einer aufrechten Körperhaltung findet. In dieser Benennung ist demnach sowohl die Gelegenheitsursache als auch der ätiologische Faktor deutlich ausgedrückt.

Ich habe ferner nachgewiesen, daß der Begriff „Orthostatismus" in bezug auf die Ätiologie der Albuminurie keineswegs berechtigt erscheint oder gar notwendig ist. Der „Orthostatismus" mag an sich noch so interessante klinische Details erbringen, mit der Albuminurie hat er direkt nichts zu tun. Denn einen „Orthostatismus" zeigen oft auch gesunde Individuen, und ein Orthostatismus kann, wie bereits erwähnt wurde, auch bei einem orthostatischen Individunm nachweisbar sein, ohne daß eine Albuminurie auftritt (Vermeiden der Lordose), ebenso wie umgekehrt eine Albuminurie von dem Typus der orthostatischen Albuminurie auch ohne „Orthostatismus" bestehen kann (Lordose im Liegen, Albuminurie der gesunden Kinder). Die durch den „Orthostatismus" hervorgerufenen klinischen Erscheinungen können demnach auch bei orthostatischen Individuen bloß als Begleiterscheinungen aufgefaßt werden.

Klinische Symptome, die man bei Kindern häufig beobachten kann, können nicht von vornherein als beweisend angesehen werden, sondern werden häufig zu Fehlschlüssen führen. Sie haben vor allem das Mißliche, daß sie begreiflicherweise in einem hohen Prozentsatz positiver Fälle zur Verfügung stehen, während dem Zweifler nur ein geringer Prozentsatz negativer Fälle zur Hand ist. — Dies gilt bei der orthostatischen Albuminurie von Puls- und Herzanomalien, Neurose und hereditäre Belastung, Tuberkulose, vasomotorische Erscheinungen, Minderwertigkeit einzelner Organe oder des Gesamtorganismus, Symptome, die wir so häufig vereinzelt oder gemeinsam finden oder voraussetzen (öfter auch ohne Albuminurie), daß daraus überzeugende Schlüsse kaum zu ziehen sind.

Demgegenüber glaube ich mit meinem ätiologischen Faktor auch in praktischer Hinsicht einen Schritt vorwärts getan zu haben. Er ist in seiner Aktion sichtbar und jederzeit leicht zu kontrollieren, wobei als einzige Bedingung eine entsprechende Versuchstechnik gestellt werden muß. Bei der einfachen, praktisch bedeutungsvollen und unschuldigen Technik werden auch keine komplizierten pharmakologischen Prüfungsmethoden mit Pilokarpin, Atropin und Adrenalin zur Klärung der Frage über das Entstehen der Albuminurie notwendig sein. Dann wird man sich überzeugen können, daß die Lordose keineswegs „bloß ein am mindesten geeigneter Faktor ist, mit dem man an geeigneten orthostatischen Individuen manchmal eine Albuminurie auslösen kann“ (Pollitzer).

Auch den Einfluß der Pubertät habe ich in einer geänderten Form präzisiert. Die „Pubertätsalbuminurie“ wäre nach dieser Auffassung als Zeichen eines vielleicht entwicklungsgeschichtlich bestimmten Rückschlags eines Individuums zu erklären, der durch die aufrechte Körperhaltung des Menschen bedingt ist. Die Folge dieser entwicklungsgeschichtlich begründeten Unfähigkeiten eines Individuums, eine normale Körperhaltung einzuhalten, ist eine pathologische Lordose und die letztere die Ursache der orthostatischen Albuminurie, oder in weiterem Sinne der Pubertätsalbuminurie. Diese Albuminurien sind deswegen auch nicht als eine Krankheit aufzufassen, um so mehr, als zu ihrem Entstehen keinerlei krankhaft veränderte oder minderwertige Organe angenommen werden müssen. Das häufige Auftreten der Albuminurie in dem jugendlichen Alter erklärt sich ebenfalls durch die Häufigkeit der Lordose in diesem Alter, sowie zum Teil aus den physiologischen Eigentümlichkeiten der wachsenden Niere. Die ursächliche Rolle, die die Lordose bei der Albuminurie spielt, erklärt es, warum wir bei einem orthostatischen Individuum in einer orthostatischen Körperhaltung den Orthostatismus und damit die orthostatische Albuminurie verhindern können, sowie, daß wir bei einem gesunden Individuum ohne „Orthostatismus“ sowohl in einer orthostatischen Körperhaltung als auch in einer horizontalen Lage eine orthostatische Albuminurie erzeugen können.

Die Nierenfunktion wird schon unter normalen physiologischen Verhältnissen durch die physikalischen Bedingungen der verschiedenen Körperstellungen wesentlich beeinflußt, wie wir das bei den Diureseversuchen sehen konnten. Diese Störung in der Nierenfunktion kann durch pathologisch gesteigerte physikalische Momente so weit gesteigert werden, daß zu den erwähnten Symptomen, der Oligurie im Stehen, noch eine vorübergehende Albuminurie hinzutreten kann. Es wäre demnach die orthostatische Albuminurie nichts anderes als das Zeichen der Abhängigkeit und der Labilität der Nierenfunktion von der Körperstellung und der damit verbundenen physikalischen Bedingungen, die sich unter dem Einfluß der pathologischen Lordose bis zu einer Albuminurie steigern kann. Wir werden deswegen die Albuminurie in jenem Lebensalter am häufigsten beobachten, in dem die Neigung zur patho-

logischen Lordose am häufigsten vorhanden ist, während sie in jenen Lebensaltern fehlt, in denen durch eine entsprechende Körperkonfiguration oder Körperentwicklung eine pathologische Lordose verhütet wird. — Alle Überlegungen lassen demnach den Schluß ziehen, daß die Lordose das ausschlaggebende Moment in der Ätiologie der Albuminurie ist; der praktische Beweis läßt sich außerdem noch in jedem Falle durch den Ausgleichsversuch erbringen.

Bei der normalen Funktion der Niere scheint auch die normal funktionierende Nierenkapsel eine wesentliche Rolle zu spielen, indem dieselbe unter anderem auch die schon unter physiologischen Verhältnissen zeitweise auftretenden Zirkulationsstörungen zu paralysieren oder aufzuheben vermag. Sie vermag aber wahrscheinlich bis zu einem gewissen Grade auch schwerere Zirkulationsstörungen und damit deren Folgen auf die Nierenfunktion, insbesondere die Albuminurie zu verhindern oder zumindest zu vermindern.

Bei der Nephritis wurde auf den ungünstigen Einfluß der mangelhaften Funktionstüchtigkeit der entzündlich veränderten und adhärenten Kapsel hingewiesen, wobei dem Zugrundegehen des elastischen Gewebes durch den Entzündungsprozeß eine wesentliche Rolle zugeschrieben wurde. Inwieweit dieses Moment, sowie andere Folgeerscheinungen der veränderten Nierenkapsel auf den eigentümlichen klinischen Verlauf, auf die oft lange Dauer des akut entzündlichen Prozesses sowie auf die chronische Entwickelung der Grundkrankheit einen Einfluß haben, das müßten erst weitere Untersuchungen in dieser Richtung klarstellen.

Ich habe auf die Bedeutung des Nierenödems für den Verlauf der Albuminurie sowie für die Zylindrurie hingewiesen und dabei auch die bereits bekannten Erfolge der chirurgischen Eingriffe erwähnt. Aus meinen Beobachtungen wäre der Schluß zu ziehen, daß der Erfolg der Dekapsulation auf der Behebung der Zirkulationsstörungen, des lokalen Ödems und der Lymphstauung sowie auf dem Freiwerden der dadurch verengten Tubuli beruht und daß aus diesen Gründen bei chronischen Formen keinerlei Erfolge zu erwarten sind, um so mehr, als die postoperativ geschaffenen Bedingungen in bezug auf die Kapsel und ihre Funktionstüchtigkeit sich zumindest ebenso ungünstig gestalten als sie vor der Operation gewesen sind.

Bei der Besprechung des Aderlasses habe ich auf den Reflexmechanismus hingewiesen, der durch eine periphere Blutung auf die Gefäße eines gestauten Organes ausgelöst wird. Auf diesem experimentell erwiesenen Reflex beruht wahrscheinlich zum größten Teil auch der Erfolg des therapeutischen Aderlasses, um so mehr, als die Wirkung derselben keineswegs allein durch Entlastung des Gesamtkreislaufes infolge der Blutentziehung zu erklären ist.

Bei der Nephritis habe ich den Einfluß der Hochlagerung auf die Diurese beschrieben und dieselbe als diagnostisches und therapeutisches Hilfsmittel angeführt. In bezug auf die Therapie der orthostatisch-lordotischen Albuminurie habe ich alle dabei in Betracht zu ziehenden diagnostischen und therapeutischen Maßregeln eingehend erörtert.

Mit diesen Untersuchungen, sowie mit den angeführten theoretischen und praktischen Schlüssen, die sich daraus ziehen lassen, halte ich die Frage der Albuminurie keineswegs für abgeschlossen. Ich wollte neuerdings darauf hinweisen, daß auch jene physikalische Einflüsse, denen der Organismus unter physiologischen Bedingungen unterliegt, bereits eine merkliche Störung in der Funktion eines Organes bewirken kann und daß eine abnorme Steigerung oder eine pathologische Änderung derselben zu schweren Funktionsstörungen führen können. Die Funktion der Niere ist in dieser Beziehung durch ihr zu einer Untersuchung leicht zu beschaffendes Sekret zum Studium besonders geeignet und kann uns Aufschlüsse geben, die, wie wir gesehen haben, nicht bloß eine klinische Bedeutung haben, sondern auch ein entwicklungsgeschichtliches Interesse bieten.

Zum Schluß ist es mir Bedürfnis, jenen Herren meinen Dank auszusprechen, die mir die vielseitigen Untersuchungen ermöglicht haben oder mir ihre liebenswürdige Hilfe zuteil werden ließen, so insbesondere den Herren Hofrat Prof. S. Exner, Prof. von Pirquet und Prof. Biedl sowie Herrn Reg.-Rat Prof. Kreidl und Herrn Dozenten Dr. Wiesner. Bei den Tierversuchen stand mir Herr Dr. Pleschner in der liebenswürdigsten Weise hilfreich zur Seite.

XVI. Über Ernährungskuren bei Unterernährungszuständen und die Lenhartzsche Ernährungskur.

Von

K. Kißling-Hamburg-Eppendorf.

Mit 17 Abbildungen.

Es ist das große Verdienst Weir Mitchells, zuerst gezeigt zu haben, daß eine ganze Reihe funktioneller Nervenkrankheiten mit allgemeinen und tiefgreifenden Ernährungsstörungen einhergehen und daß ein innerer Zusammenhang beider Reihen von Erscheinungen besteht. Es ist weiter sein außerordentliches Verdienst, eine rationelle Therapie eingeleitet und den Grundsatz aufgestellt zu haben, daß man bei solchen Kranken nicht einzelne Krankheitserscheinungen behandeln soll, sondern daß man bestrebt sein muß, den kranken Organismus im gesamten zu heilen. Mitchell hat 3 Gruppen von Kranken aufgestellt, bei denen sein Verfahren mit Nutzen angewendet werden kann. Die erste Gruppe betrifft Kranke, bei denen der Unterernährungszustand und die nervösen Störungen als Folge einer erblichen Prädisposition auftreten, die zweite solche Menschen, bei denen die Störungen auf Schädigungen während der intrauterinen Entwicklung zurückzuführen sind, während bei der dritten und wichtigsten Gruppe die beiden eben erwähnten Ursachen nicht vorliegen, sondern die Störungen hervorgerufen werden, einmal durch erschöpfende Krankheiten, mangelhafte Ernährung, körperliche und geistige Überanstrengung oder eine Folge gewisser Nervenkrankheiten darstellen. Bei den Kranken der ersten beiden Gruppen gelingt es nach Mitchell, wohl zu kräftigen, das Blut zu verbessern und zur Beseitigung nervöser Erscheinungen beizutragen, doch meist nur mit vorübergehendem Erfolge, während die dritte der eben genannten Gruppen die günstigsten Behandlungsresultate ergibt. Das Verfahren Mitchells wurde von Playfair in England eingeführt, in Deutschland ist es wohl hauptsächlich das Verdienst Binswangers u. a., dem Verfahren Anhänger geschaffen zu haben.

Die Grundprinzipien der Mitchellschen Behandlungsweise bestehen in einer methodischen Zufuhr überschüssigen Ernährungsmaterials, in der Beseitigung der psychischen und nervösen Reiz- und Hemmungserscheinungen, der Erschöpfung und in der durch methodische Übung zu erreichenden Kräftigung der Kranken. Es zerfällt die Kur also in zwei Teile: erstens in die Ernährungskur bei gleichzeitiger geistiger und körperlicher Ruhigstellung des Kranken, wobei

aber zur Förderung des Stoffwechsels und Herabsetzung der krankhaften Erregbarkeitszustände des Zentralnervensystems die physikalischen Heilmittel der Massage, passiven Gymnastik, Hydro- und Elektrotherapie zur Anwendung gelangen. Zweitens in die allmählich sich steigernde aktive Muskelleistung und Gewöhnung an einfache, späterhin mühsamere geistige Beschäftigung. Zur Erzielung der körperlichen und geistigen Ruhigstellung verlangte Mitchell absolute Bettruhe und die Isolierung der Kranken, während der Ernährung die Aufgabe zukommt, durch Überernährung möglichst rasch und ausgiebig einen Ersatz des verlorenen Organeiweißes sowie des Fettbestandes zu erzielen. Mitchell selbst hat als Ziel der forcierten Ernährung die Verbesserung und Vermehrung der Fett- und Blutbildung bezeichnet, indem er von dem Gedanken ausging, daß nur die Besserung der Blutbeschaffenheit eine Steigerung der Oxydationsprozesse und demgemäß der Kraftleistungen des Organismus ermögliche. Weil bei allen forcierten Arbeitsleistungen auf geistigem oder körperlichem Gebiete oder bei erschöpfenden Krankheiten, die die Ernährung und das Kräftemaß stark herabsetzten, in erster Linie der Fettvorrat schwindet, und umgekehrt in der Rekonvaleszenz der Fettansatz mit gleichzeitiger Besserung der Blutbeschaffenheit den Wiedergewinn der Kräfte anzeigt, glaubte Mitchell, daß es vor allem auf den vermehrten Fettansatz ankäme und Aufgabe der Diätkur sei, den abgemagerten, kraftlosen Nervenkranken den für die Erhaltung der Gesundheit notwendigen eisernen Bestand an Körperfett wieder zu verschaffen, gleichzeitig ihnen aber auch einen Überschuß an Fett zu geben, der es ermöglicht, erhöhte Arbeitsleistungen zu vollführen. Ich halte es nun für ein ganz außerordentliches und viel zu wenig beachtetes Verdienst von Burkart, nicht nur gezeigt zu haben, daß bei der staunenswerten Zunahme des Körpergewichts, die im Verlauf weniger Wochen durch die Mitchellsche Behandlungsweise erzielt werden kann, eine vermehrte Fettaufnahme in die Körpergewebe und in die Verdauungsdrüsen stattfindet, sondern auch durch seine Untersuchungen bewiesen zu haben, daß nicht allein das in den Säften zirkulierende Eiweiß (Blut und Lymphe), sondern auch das feste, eigentliche Organeiweiß während jenes Heilverfahrens eine bemerkenswerte Zunahme erfährt. Man kann deshalb auch Binswanger auf das Lebhafteste zustimmen, wenn er in der Fettbildung nur einen Teil der zu erfüllenden Aufgaben sieht und für viel wichtiger die Ergänzung und den Neuaufbau derjenigen Gewebe bzw. Gewebsbestandteile hält, die unsere Nerven, Drüsen und Muskeltätigkeit zu unterhalten berufen sind. So ergaben dann auch Untersuchungen, die von Burkart und auf Veranlassung Binswangers von Eichhorn ausgeführt worden sind, daß die Körpergewichtszunahme zum großen Teil auf eine Vermehrung des Eiweißgewebes bezogen werden müsse, und daß der Neuansatz von Fett nicht bedeutender sein könne als die Bildung von Eiweißgewebe.

Wir bezwecken also mit einer Ernährungskur eine Kräftigung des Gesamtorganismus in allen seinen Gewebsbestandteilen und dar-

aus ergibt sich, daß sämtliche Nahrungsstoffe dem Körper zugeführt werden müssen, die geeignet sind, den Stoffumsatz der Kranken auf die physiologische Höhe zu bringen.

Über die Frage, wie dieses Ziel zu erreichen sei, gehen nun die Ansichten der Autoren nicht unwesentlich auseinander. Wie ich weiter unten noch zeigen werde, ist aber gerade diese Frage von ganz besonderer Bedeutung und ich möchte deshalb hier noch kurz auf die verschiedenen Anschauungen eingehen.

Ein Teil der Autoren, mit ihnen Binswanger, steht auf dem Standpunkte, daß für den Eiweißansatz die Zufuhr von Kohlehydraten und Fetten von wesentlicher Bedeutung sei, weil nur dann eine vorteilhafte Verwendung der Eiweißzufuhr zustande komme, wenn gleichzeitig Kohlehydrate und Fette im Überschuß zugeführt werden, außerdem werde durch Kohlehydrate und Fette eine Herabminderung der Eiweißzersetzung bewirkt und dadurch Eiweiß gespart. Untersuchungen von Munk u. a. haben gelehrt, daß eine gemischte, überschüssige Nahrung die Fettbildung und Fettablagerung im Organismus am besten fördere, und daß der Fettansatz wesentlich gesteigert werden kann sowohl durch eine einseitige Vermehrung der Fettzufuhr als auch durch erhöhten Genuß von Kohlehydraten; es darf hierbei aber die mittlere, zur Erhaltung des Gleichgewichts für den Stickstoffhaushalt notwendige Eiweißmenge nicht verringert werden. Außerdem zeigten diese Autoren, daß für einen vermehrten Fettansatz die Verminderung der aktiven Muskeltätigkeit von wesentlicher Bedeutung sei.

Auf der anderen Seite steht ein Teil der Autoren auf Grund neuerer Untersuchungen und theoretischer Erwägungen auf dem Standpunkt, daß eine Steigerung der Eiweißzufuhr nicht als zweckmäßig zu erachten sei. Die „Überernährung" sei nach dem Grundsatze zu leiten, dafür zu sorgen, daß in der Diätaufstellung ein die Erhaltungskost übertreffender Calorienüberschuß vorhanden ist, und zwar in einer Form, die für den Ansatz am günstigsten ist. Aber gerade diese Frage, welche Form für den Ansatz am günstigsten sei, wird außerordentlich verschieden beantwortet. Ausgehend von der Erwägung, daß es nur unter besonderen Umständen gelingt, Eiweiß beim gesunden Erwachsenen zum Ansatz zu bringen, daß eine gesteigerte Eiweißzufuhr die Stickstoffausfuhr steigern und dabei die Gesamtverbrennung erhöhen kann, daß dadurch wieder der intermediäre Stoffwechsel durch die schädigenden Eiweißschlacken überflutet wird, daß also alles in allem eine abundante Eiweißkost bei der Ernährung des wohlgemerkt gesunden Erwachsenen nur Nachteile bringt, wird von diesen Autoren eine Steigerung der Eiweißzufuhr nicht für zweckmäßig erachtet. Es ist wohl gerade diesen Erwägungen zuzuschreiben, daß die meisten Vorschriften für Ernährungskuren (sog. Mastkuren) immer auf eine wesentliche Steigerung der Fette und Kohlehydrate hinauslaufen. Zwei Punkte werden dabei aber nicht berücksichtigt. Es dürfte doch keinem Zweifel mehr unterliegen und wird auch von allen Autoren, so besonders auch von Umber hervorgehoben, daß sowohl der Wachsende, wie der Re-

konvaleszent das in der Nahrung dargebotene Eiweiß begierig an sich reißt und es zum Aufbau bzw. Wiederaufbau seiner Gewebe verwendet. Und da erhebt sich nun meines Erachtens die so außerordentlich wichtige Frage: Haben wir es bei den Unterernährten, mit denen wir eine Kräftigungskur machen wollen, seien es nun Neurastheniker, Nervöse oder Leute mit andersartig begründetem Unterernährungszustand, mit gesunden Erwachsenen zu tun oder mit Rekonvaleszenten? Ich glaube nicht, daß man diese Fälle zu den gesunden Erwachsenen rechnen darf, sondern daß man sie Rekonvaleszenten, die eine starke Einbuße an Fett- und Organeiweiß erlitten haben, durchaus gleichstellen muß. Wenn wir uns auf diesen Standpunkt stellen, so haben wir auch das anzuwenden, was Umber für diese Fälle vorsieht, wenn er schreibt: „Wenn es darauf ankommt, einen wachsenden Körper oder einen Rekonvaleszenten, der bei seiner Erkrankung schwere Eiweißeinbuße erlitten hat, zu ernähren, dann muß die Eiweißration höher bemessen werden als das Minimalmaß für Eiweiß (ca. 60 g) es erfordert. Da darf bis auf das Doppelte und Dreifache dieses Minimalmaßes gesteigert werden. In Fällen, wo die Ernährungsstörung auch zu Schädigungen des Muskel- und Organbestandes geführt hat, ist ein gewisser Überschuß über das Eiweißminimum ebenfalls rationell, besonders dann, wenn durch zweckmäßige Muskelübung der Muskelansatz befördert wird. Über eine Eiweißzufuhr von 100 bis 120 g hier hinauszugehen, hat keinen Wert." Hierin sehe ich einen Widerspruch. Aber noch ein weiterer Punkt scheint mir bei der Steigerung der Eiweißzufuhr von nicht zu unterschätzender Bedeutung zu sein. Gerade Umber hat ausführlich darauf hingewiesen, daß wenn man eine gesteigerte Eiweißzufuhr bei gleichzeitiger hoher Calorienzufuhr und Muskelarbeit bei einem Menschen erzwingt, er zur Stickstoffretention gebracht werden könne und daß durch Untersuchungen von v. Noorden und anderen wahrscheinlich gemacht sei, daß der retinierte Stickstoff zu Eiweiß regeneriert wird. Dieses Eiweiß werde offenbar in den Zellen als eine Art Reserveeiweiß (v. Noorden) aufgestapelt und sei dadurch vielleicht imstande, die Qualität der Zellen zu verbessern. Das ist bis jetzt nur eine Hypothese, trifft sie aber zu, dann ist sie gerade für die uns hier beschäftigende Frage von ganz besonderer und wahrlich nicht zu unterschätzender Bedeutung. — Sind wir mit allen diesen Überlegungen zu der Überzeugung gelangt, daß es bei der Durchführung einer Ernährungskur darauf ankommt, sowohl durch Steigerung der Eiweiß-, Fett- und Kohlehydratzufuhr den Ersatz des verlorenen Organeiweißes und Fettes zu bewirken, so sind wir damit aber noch nicht mit der Frage fertig, wie die Nahrung in ihrer Zusammensetzung beschaffen sein soll. Mit Recht hebt Binswanger hervor, daß es auch darauf ankommt, die Beschaffenheit und Zusammenstellung der dargereichten Nahrungsmittel so zu wählen, daß den geschwächten Verdauungsorganen die Arbeit möglichst erleichtert wird. Von der Wichtigkeit dieses Punktes war bereits Mitchell durchdrungen, und das hatte ihn und auch andere

Autoren, wie Playfair und Burkart, veranlaßt, in der ersten Zeit der Ernährungskur die reine Milchnahrung zu wählen, um den geschwächten und der Aufnahme größerer Nahrungsmengen entwöhnten Magen-Darmkanal allmählich an eine überschüssige Ernährung zu gewöhnen, ihn dabei aber noch zu schonen. Die Erfahrungen haben aber dann doch gelehrt, daß man auf andere Weise rascher und für den Kranken angenehmer zum Ziele kommen kann, und deswegen werden wohl heute die meisten Autoren auf die reine Milchnahrung verzichten. Daß aber der Zusammensetzung der Nahrung und der Auswahl der bei einer Ernährungskur verwendeten Nahrungsmittel eine viel größere Bedeutung zukommt als gewöhnlich angenommen wird, davon bin ich fest durchdrungen. Wenn man nach den neueren Arbeiten von Cohnheim sieht, von wie großem Einfluß es auf die Verarbeitung und Ausnutzung eines Nahrungsmittels ist, ob es allein oder mit anderen Nahrungsmitteln zusammen dem Magen einverleibt wird, dann wird man ohne weiteres erkennen, daß es nicht nur auf den berechneten Calorienüberschuß der Nahrung, die wir verabreichen, ankommt. Nicht nur an diesem Punkte kranken meines Erachtens die meisten der vorhandenen Diätvorschriften, sondern es wird da bei der Zusammenstellung der Nahrung auch noch manches andere unberücksichtigt gelassen, was meines Erachtens von größter Bedeutung ist.

Wenn ich nun im folgenden über Ernährungskuren bei Unterernährungszuständen schreibe, so geschieht es erstens deshalb, weil an den bekannten Verfahren noch sehr vieles verbessert werden kann und zweitens, um die Leser mit einer Kur bekannt zu machen, die zu veröffentlichen ihrem Urheber leider nicht mehr beschieden war. Wohl auf keinem Gebiet der internen Therapie hat Hermann Lenhartz so gleichmäßige und ausgezeichnete Erfolge erzielt, wie in der Behandlung von Unterernährungszuständen bei abgearbeiteten, nervösen, neurasthenischen oder durch andere Ursache entkräfteten Kranken. Diese Erfolge verdankte er neben seiner machtvollen, energischen ärztlichen Persönlichkeit einem von ihm ausgebildeten und erprobten Verfahren, das aber in vielen Punkten wesentlich von den sonst in den Lehrbüchern beschriebenen und empfohlenen Methoden abweicht, wenn es sich auch auf den von Weir Mitchell, Playfair, Binswanger u. a. festgelegten Grundsätzen aufbaut.

Schon vor 2 Jahren habe ich im Hamburger Ärztlichen Verein dieses Verfahren beschrieben und habe mich seitdem immer wieder von neuem überzeugen können, daß man mit ihm so ausgezeichnete, zuverlässige und gleichmäßige Erfolge erzielt, wie wohl mit keiner der anderen bekannten Methoden. Dabei ist die Lenhartzsche Ernährungskur so einfach und, was ich besonders betonen möchte, so vernunftgemäß, daß es berechtigt ist, sie hier ausführlich niederzulegen und an einem größeren Material ihre Erfolge zu beweisen.

Wenn man die verschiedenen Vorschriften, die sich in der Literatur finden, überblickt, so fällt einem zunächst stets auf, daß

ihre Autoren nur bestrebt sind, eine ganz beträchtliche Steigerung der Nahrungszufuhr zu erzielen und daß dabei sowohl Flüssigkeits- wie Nahrungsmengen in den Körper eingeführt werden, die das Drei- und Vierfache von dem betragen, was ein gesunder Mensch bei körperlicher Arbeit zu sich nimmt. Um das zu erreichen, muß die Zahl der Mahlzeiten vermehrt werden, so daß 7 oder 8 und selbst 10 Mahlzeiten nach manchen Vorschriften verabreicht werden und den Kranken Flüssigkeitsmengen bis zu 4 und 5 Litern in 24 Stunden zugemutet werden. Man wird Umber ohne weiteres zustimmen müssen, wenn er ein solches Verfahren als unästhetisch bezeichnet, und nähere Überlegungen müssen einen zur Überzeugung bringen, daß es in jeder Beziehung zwecklos und sogar schädlich sein muß. Der Körper wird die zur Verarbeitung derartiger Flüssigkeits- und Nahrungsmengen notwendigen Verdauungssäfte nur bis zu einem gewissen Maße liefern können, und die Arbeitsleistung, die Magen und Darm hier zu vollbringen haben und die wir einem gesunden Magen-Darmkanal kaum ohne Schädigung aufbürden könnten, kann unmöglich von den Verdauungsorganen eines unterernährten und entkräfteten Organismus geleistet werden. Wir wissen, daß beim gesunden Menschen der Magen nach einer Nahrungsaufnahme längere Zeit zu seiner Entleerung braucht und daß diese Entleerungsdauer unter günstigen Verhältnissen je nach der Größe der Mahlzeit und ihrer Zusammensetzung zwischen 2 und 4 Stunden und darüber schwankt. Wenn wir nun weiter berücksichtigen, daß es doch nur zweckmäßig sein kann, den Zellen zwischen den einzelnen Mahlzeiten, also zwischen ihren Arbeitszeiten, auch eine Erholungspause zu gönnen, so ergibt sich daraus, daß wir bei allen derartigen Diätvorschriften die Mahlzeiten so legen müssen, daß einmal der Magen Zeit hat, sich zu entleeren, und andererseits aber auch kurze Zeiten der Ruhe für die verschiedenen Abschnitte des Verdauungskanals eingeschaltet werden. Daraus folgt weiterhin, daß der geringste Abstand zwischen kleineren Mahlzeiten 2 bis $2^1/_2$ Stunden betragen muß und daß nach größeren Mahlzeiten eine Pause von wenigstens 3 Stunden zu gewähren ist. Damit wird aber von selbst die Zahl der Mahlzeiten auf fünf beschränkt, und die ausgezeichneten Gewichtszunahmen, die mit einer Diät in fünf Mahlzeiten erreicht werden können, zeigen, daß man damit vollständig auskommt. Nur ganz ausnahmsweise und unter bestimmten Bedingungen (Hyperacidität) kommt noch eine kleine sechste Mahlzeit in Frage. Das eine kann jedenfalls mit Sicherheit gesagt werden: Wenn wir mit fünf Mahlzeiten ebensoviel, vielleicht noch viel Besseres erreichen wie mit 8 oder 10 Mahlzeiten, dann ist doch schlechterdings nicht einzusehen, warum man die unnatürlich große Zahl von Mahlzeiten verabreichen soll, ganz abgesehen davon, daß dies eine Quälerei für die Kranken bedeutet und, wie die Erfahrung lehrt, zu Dyspepsien Veranlassung gibt und dadurch schädlich wirkt.

Neuere Untersuchungen von Cohnheim haben gezeigt, daß die

Zufuhr großer Flüssigkeitsmengen imstande ist, von sich aus atonische Zustände des Magens hervorzurufen. Bei vielen der gerade hier in Frage kommenden Kranken liegt aber schon eine Atonie des Magens vor und wir dürfen uns deshalb nicht wundern, wenn bei der Zufuhr so großer Flüssigkeitsmengen die Magenatonie nicht nur nicht beseitigt, sondern noch unterhalten und verschlimmert wird. Gerade auf diesen Punkt hat Lenhartz bei seinem Verfahren stets ganz besonderen Wert gelegt, und ich werde zeigen, daß wir mit Flüssigkeitsmengen von 1000 ccm in der ersten Zeit auskommen, für gewöhnlich nicht über 1200 ccm ansteigen und jedenfalls die Menge von 1500 ccm niemals überschreiten. Dabei stehen die Resultate den mit 3 bis 5 Liter Flüssigkeitszufuhr erreichten sicher in keiner Weise nach, im Gegenteil wird mit der eingeschränkten Flüssigkeitszufuhr verhütet, daß die Kranken aufgeschwemmt werden. Gerade für die Fälle von Atonie des Magens gibt es kein besseres Verfahren als die Einschränkung der Flüssigkeit; darauf komme ich noch zurück. In der Einschränkung der Flüssigkeitsmenge sehe ich einen der wichtigsten Punkte, in denen das Lenhartzsche Verfahren von den meisten sonst für diesen Zweck angegebenen Vorschriften abweicht. Nur Umber hat in seinem ausgezeichneten Buche eine Vorschrift angegeben, die sich ebenfalls auf 5 Mahlzeiten beschränkt, die sonst üblichen Flüssigkeitsmengen nicht erreicht und die überhaupt von allen mir zugänglichen Vorschriften sich am meisten dem Lenhartzschen Verfahren nähert.

Aus allen diesen Erwägungen geht hervor, daß es gar nicht so einfach ist, eine Kost zusammenzustellen, die uns gleichzeitig eine große Calorienmenge liefert, auf der andern Seite aber an die Tätigkeit der Magen- und Darmdrüsen nur ein solches Maß von Anforderungen stellt, das sie auch wirklich zu leisten vermögen. Umber hebt hervor, daß man keineswegs schematisch verfahren dürfe und daß je nach Lage des Falles die Kostzusammenstellung sich ändern und angepaßt werden müsse. Wenn nun aber die Erfahrung lehrt, wie ich das an unserem großen Materiale zeigen kann, daß auch ein scheinbar schematisches Vorgehen mindestens gleich gute Resultate wie das nicht schematische zeitigt, dann wird man der Forderung Umbers nicht ohne weiteres zustimmen. Es fragt sich eben, ob es wichtiger ist, nur mit ganz bestimmten Nahrungsmitteln und mit verhältnismäßig geringem Wechsel zu arbeiten und dabei etwas schematisch zu verfahren oder ob das beliebte „Individualisieren“ mit möglichst abwechslungsreicher Kost das richtigere Verfahren darstellt. Die Lenhartzsche Diätvorschrift ist rein empirisch gefunden und entsprang lediglich den allgemeinen Erfahrungen eines mit besonderem Scharfblick und intuitiver Veranlagung, das Richtige herauszufinden, begabten Arztes. Wenn man nun retrospektiv dieses Verfahren auf seine Zweckmäßigkeit prüft, so läßt sich auch ohne Schwierigkeit erkennen, warum es so Ausgezeichnetes schafft und so regelmäßige und gleichmäßige Erfolge verbürgt. Offenbar werden in unserer Diätvorschrift dem Körper die für die Ernährung notwendigen Stoffe in einer Zusammenstellung dargeboten,

die auf Magen- und Darmdrüsen den nötigen Reiz zur Verarbeitung ausübt, wobei die Ausnutzung eine relativ große ist, ohne den Verdauungsdrüsen eine Arbeit zuzumuten, die sie nicht leisten könnten. Dabei bleiben außerdem so viel Schlacken übrig, daß die Darmtätigkeit sich regelt und damit die Funktionen des Magen-Darmkanals, die ja meistens bei den in Betracht kommenden Kranken gestört sind, wieder zur Norm zurückkehren. Auch dieser letztere Punkt, auf den ich bei Besprechung der Darmstörungen, insbesondere der Obstipation noch zurückkommen werde, scheint mir im allgemeinen viel zu wenig gewürdigt zu werden.

Ich lasse nun zunächst die Diätvorschrift von Lenhartz folgen und werde nachher noch auf die einzelnen Punkte näher eingehen.

1. Frühstück: (7 bis $7\frac{1}{2}$ Uhr)	200 bis 250 bis 300 g Milch (immer nach 2 bis 3 Tagen gesteigert; aber nicht mehr! Keine Zusätze! (Kalt oder warm nach Belieben!) 2 Eier (in beliebiger Form). 50 bis 60 bis 80 bis 100 g Brot (alle 2 oder 3 Tage gesteigert). Butter. (Bei Obstipation Schwarz- und Weißbrot; ev. Graham- oder Simonsbrot!)
2. Frühstück: (10 bis $10\frac{1}{2}$ Uhr)	200 bis 250 bis 300 g Milch. 2 Eier (eingerührt mit Stoßzucker und etwas Kognak oder Portwein. 60 bis 80 bis 100 g Brot. Butter. 50 bis 70 g Belag. Das Brot in kleinen Stücken appetitlich zurechtgemacht. ev. einige Käsescheibchen dazu.
Mittagessen: ($12\frac{1}{2}$ Uhr)	Keine Suppe! ca. 200 g Fleisch oder Fisch, Gemüse (kein Kohl), Kartoffelmus, gekochtes Obst (kein rohes). Reis, Grießpudding, Süßspeise. Kein Getränk!
Gegen 4 Uhr:	250 bis 300 g Milch. 4 bis 5 Stücke Zwieback mit Butter. 2 eingeschlagene Eier mit Zucker.
Abendbrot: (7 Uhr)	250 bis 300 g Milch. 50 bis 80 bis 100 g Brot, Butter. 50 bis 70 g Belag (wieder auf kleine Brötchen). ev. noch 2 Eier.
ev. für die Nacht:	1 kleines Glas Milch (200 g). 1 bis 2 Cakes oder Zwieback.

Die Patienten sind anzuhalten, alles gut durchzukauen, denn es dürfte doch kaum einem Zweifel unterliegen, daß dadurch die Magensaftsekretion angeregt und durch die ausgiebige Zerkleinerung und Einspeichelung dem Magen-Darmkanal erheblich vorgearbeitet und damit seine Aufgabe erleichtert wird.

Auch ist darauf zu halten, daß die Kranken sich nicht zu viel Zeit zu den einzelnen Mahlzeiten lassen, damit die Pausen zwischen den einzelnen Mahlzeiten nicht zu kurz werden. Hier ist es vor allen Dingen die Aufgabe des Pflegepersonals, den Kranken zu überwachen und ihn durch vernünftiges Zureden zu flottem, natürlich nicht zu raschem Essen der Mahlzeit zu bringen; allerdings muß das geschickt gemacht werden und ich habe immer wieder gesehen, daß in diesem Punkte viel gesündigt wird. Wenn zuviel von dem Essen geredet wird, wenn der Kranke lange gefragt wird, ob es ihm auch wirklich schmecke oder wenn er gar bedauert wird, daß er soviel essen müsse, dann wird sicher nichts erreicht. Es ist ja keine Frage, daß auch zur Bewältigung der bei unserer Vorschrift verabreichten Nahrung einige Arbeit gehört, aber sie ist nicht so, daß sie nicht bei gutem Willen ohne Schwierigkeiten geleistet werden könnte. Wenn aber dem Kranken gegenüber die große Menge gar nicht betont wird und möglichst wenig vom Essen geredet wird, dann wird er selbst schließlich am leichtesten über die unangenehmeren Augenblicke hinwegkommen. Auch das Wort „Mastkur“ ist am besten ganz zu vermeiden, zumal es vollständig unberechtigt ist; es handelt sich bei den hier in Frage kommenden Kurven immer nur um die Beseitigung eines Unterernährungszustandes, also um eine Ernährungs- und Kräftigungskur. Kein vernünftiger Arzt wird eine „Mast“ seiner Kranken erstreben!

Wenn ich nun noch auf die einzelnen Komponenten unserer Diätvorschrift eingehen darf, so wäre dabei zunächst hervorzuheben, daß als Flüssigkeit ausschließlich Milch verabreicht wird, und zwar zu den beiden Frühmahlzeitsn, sowie nachmittags und abends und nie mehr als 300 ccm auf einmal. Die Gründe für die Flüssigkeitseinschränkung sind oben schon erörtert, und daraus erklärt sich auch, warum wir bestrebt sind, dann wenigstens eine Flüssigkeit zu verabreichen, die leicht verdaulich ist und die uns doch einen beträchtlichen Nährwert liefert. Auf fast allen sonstigen Vorschriften für Ernährungskuren findet sich Tee und Kaffee mit und ohne Milchzusätze. Was das für einen Zweck hat, ist gar nicht einzusehen und ich halte es lediglich für eine Konzession an die Laune der Patienten. Nährwert wird nicht geliefert und für Nervöse ist zum mindesten der Kaffee direkt schädlich. Nun sind ja die Ansichten über die Zweckmäßigkeit der Milch scheinbar sehr geteilt und es wird gerade von Umber hervorgehoben, daß die ausschließliche Milchnahrung, wie sie in den ersten Tagen der Mitchellschen Kur angewendet wird, nicht rationell sei. Darin wird man Umber ohne weiteres zustimmen können. Nicht folgen kann ich ihm aber, wenn er schreibt, daß sie im Verhältnis zu ihrem Volumen und dem Sättigungsgefühl, das sie produziert, calorienarm sei, daß sie vom Darm schlecht ausgenützt werde und wenn er sie durch Rahm ersetzt. Der Rahm ruft mindestens ein ebenso starkes Sättigungsgefühl hervor wie die gleiche Menge Milch, stellt aber an die Fettverdauung so große Anforderungen, daß es außerordentlich fraglich ist, ob ein in seinen Funktionen gestörter Darm diese Arbeit ohne weiteres leisten kann.

Wenn auch 1 Liter Milch uns nicht mehr als 600 bis 650 Calorien liefert, so sind diese doch nicht zu unterschätzen, auch wenn wir berücksichtigen, daß die Milch nicht voll ausgenützt wird und daß etwa der 10. Teil im Stuhl verloren geht; letzteres will meines Erachtens nicht viel bedeuten, wenn wir die Erfahrung machen, daß die Milch, zusammen mit anderen Nahrungsmitteln gegeben, die Darmtätigkeit anregt, eine ordentliche Kotmasse bildet und dadurch gerade wieder bei der Bekämpfung der Obstipation eine sehr bedeutende Rolle spielt. Aus den Cohnheimschen Untersuchungen wissen wir, daß es einen wesentlichen Unterschied für die Verarbeitung eines Nahrungsmittels macht, ob dieses allein oder mit anderen Nahrungsmitteln zusammen und in welchem Mischungsverhältnis es aufgenommen wird. Wenn nun die Erfahrungen lehren, daß bei unserer Diätzusammenstellung mit der regelmäßigen Verabreichung von Milch so gute Erfolge erzielt werden, dann müssen wir eben annehmen, daß hier ein günstiges Mischungsverhältnis vorliegt. Hier sind noch so viele Fragen ungeklärt, daß wir uns zunächst nur auf die klinischen Erfahrungen stützen können.

Nun wird einem ja vielfach von Patienten entgegengehalten, daß sie die Milch nicht vertrügen oder daß es „ganz ausgeschlossen“ sei, daß sie Milch genießen könnten. Läßt man sich dadurch beirren, dann hat man natürlich sofort verlorenes Spiel. Hier muß der Arzt fest bleiben, muß dem Patienten klar machen, daß es für ihn nötig ist, nun einmal einige Zeit Milch zu sich zu nehmen und daß die Milch seinem Magen unmöglich schaden könne. Wenn da der Arzt richtig eingreift, dann habe ich noch keinen Kranken gesehen, der die Milch nicht ausgezeichnet vertragen hätte. Ob man sie in gekochtem oder rohem Zustande genießen läßt, wird für unsere Zwecke gleichgültig sein; in diesem Punkte kann man sich nach den Wünschen des Patienten richten. Bedingung ist natürlich, daß die Milch von einwandfreier Beschaffenheit ist.

Zum Mittagessen gestatten wir, wenn die Kranken das Bedürfnis haben, ein kleines Glas Brunnenwasser, in geeigneten Fällen auch ein kleines Glas Wein. Auch kann des Abends unter Umständen die Milch durch etwas Schwarzbier oder Porter ersetzt werden. Überhaupt kann ja, wie ich ausdrücklich betonen möchte, der Erfahrene Änderungen an dem Diätschema eintreten lassen, ohne den Erfolg zu beeinträchtigen, und ich zweifle auch gar nicht daran, daß Abänderungen in dem einen oder anderen Fall sehr zweckmäßig sind, doch ist das immer schwierig zu entscheiden und bleibt immer ein Experiment, das vielleicht den Erfolg aufhält oder ihn gefährdet und deshalb wird der mit diesen Dingen nicht so sehr Vertraute immer am sichersten gehen, wenn er sich an das Schema hält. Aus den angeführten Gründen verzichten wir darauf, Bouillon oder Kakao zu geben, und auch die Suppen verbieten wir grundsätzlich.

Die meisten Bedenken gegen unsere Diätvorschrift, denen ich bei Kollegen begegnet bin, richten sich gegen die große Anzahl von Eiern. Mit ihnen versuchen wir die Steigerung der Eiweißzufuhr zu erreichen.

um keine zu große Menge von Fleisch verabreichen zu müssen. Ich gebe ohne weiteres zu, daß mir selbst Bedenken gekommen sind, ob das richtig ist, habe mich aber immer und immer wieder durch Erfahrungen belehren lassen müssen, daß die Erfolge doch ganz andere sind, wenn 5 bis 6 Eier von den Kranken täglich verzehrt werden. Ob es in diesem Falle das Eiweiß allein ist oder ob und inwieweit die namentlich im Eigelb vorhandenen Nährsalze und phosphorhaltigen Substanzen da eine Rolle spielen, diese Frage läßt sich nach allem vorliegenden physiologischen Material noch nicht beurteilen. Vielleicht ist dieser Faktor, und ich neige sehr zu der Ansicht, von viel größerer Bedeutung als wir zunächst anzunehmen geneigt sind. Da es unseres Erachtens verhältnismäßig gleichgültig ist, in welcher Form die Eier genommen werden, kann man sich ja auch nach den Wünschen der Patienten richten; nur bei den Kranken, die an Hyperacidität leiden, empfiehlt es sich, einen Teil der Eier in rohem Zustand genießen zu lassen, weil erfahrungsgemäß damit die überschüssige Säure am besten gebunden zu werden scheint. Mit Vorliebe lassen wir einen Teil der Eier roh im Glase mit etwas Stoßzucker, Kognak oder Portwein schlagen, eine Form, die die Patienten besonders gern nehmen.

Das Fleisch, auch Fisch, reichen wir in jeder beliebigen Art, gekocht oder gebraten zu Mittag, während wir zum zweiten Frühstück und des Abends den Aufschnitt von kaltem Braten, rohem und gekochtem Schinken und verschiedenen Wurstarten in der Weise verwenden, daß die vorgeschriebene Menge Brot in ganz kleine, dünne Scheiben zerschnitten, mit Butter bestrichen und mit dem Belag bedeckt wird. Wenn auf diese Weise appetitlich aussehende Brötchen zurecht gemacht werden, von denen jedes gerade einen oder zwei Bissen groß ist, dann kann man auf diese Weise viel leichter die vorgeschriebene Brot- und Fleischmenge den Patienten beibringen und ist außerdem in der Lage, durch Verwendung verschiedener Wurst- und Fleischarten so viel Abwechselung zu bieten, daß auch dadurch den Kranken die Aufnahme wesentlich erleichtert wird. Auch lassen sich hier sehr zweckmäßig einige Schnittchen mit dem sehr nahrhaften Käse unterbringen, ohne daß aber eine Überfütterung mit Käse stattfindet. Suppen werden ganz vermieden, ihr Nährwert ist im Verhältnis zu der zugeführten Nahrungsmasse ein viel zu geringer, und wir können uns nach allen vorliegenden Untersuchungen ohne weiteres denken, daß die Verarbeitung der aufgenommenen Nahrung für den Magen wesentlich leichter ist, wenn nicht vorher eine größere Menge Flüssigkeit, es sind doch immer 250 bis 400 ccm, in den Magen eingefüllt ist. Bei atonischen Zuständen sind sie im Verein mit anderer Nahrung nach unseren Erfahrungen jedenfalls direkt schädlich. Aus ähnlichen Erwägungen heraus verzichten wir auch auf die sonst gerade bei „Mastkuren“ so außerordentlich beliebten nahrhaften Breie, theoretisch ist ihr Nährwert ja bekanntlich ein hoher, es wird aber dabei immer vergessen, daß der Ausnutzungswert einer Nahrung nicht allein durch ihren Caloriengehalt bedingt wird, sondern auch durch ihre Verdaulich-

Tabelle I.

Frau Th. Z., 47 Jahre. Extreme Macies. Erbrechen, Aufstoßen, appetitlos, prostrat.

Krankheitstage														
2. I. 1910	6.	9.	12.	15.	21.	24.	27.	30.	2. II.	8.	11.	14.	17.	19.
Länge 1,51 m Gew. 30,5 kg.	33,5 + 3,0	35,2 + 4,7	36,3 + 5,8	38,0 + 7,5	40,4 + 9,9	40,6 + 10,1	42,0 + 11,5	42,6 + 12,1	44,3 + 13,8	46,4 + 15,9	47,0 + 16,5	49,0 + 18,5	49,5 + 19,0	50,7 + 20,2
												20,2 kg in 47 Tagen. 430 g pro die.		
Aceton +	Ø Einlauf	Ø Ø	E			Stuhl geregelt.								

keit und nicht zum wenigsten, und das halte ich für besonders wichtig, durch die Anregung, die sie dem Magendarmkanal zu ihrer Verarbeitung selbst gibt. Außerdem, und das hängt gerade mit dieser Frage zusammen, haben ja die Breie bekanntlich eine stopfende Wirkung und sind demgemäß bei Kranken, deren Stuhlgang träge ist, oder die bettlägerig sind, keineswegs angebracht.

Von ganz besonderer Bedeutung ist meines Erachtens die **Brotzufuhr**. Kann es doch keinem Zweifel unterliegen, daß bei manchen Kranken, besonders bei jungen Damen mit verwöhnter Lebensweise, sich der Unterernährungszustand, und besonders häufig auch die Obstipation, zur Hauptsache auf das oft völlige Fehlen des Brotes in der Nahrung zurückführen läßt. Wir dürfen wohl kaum daran zweifeln, daß neben Gemüse und Milch es zur Hauptsache das Brot ist, das eine größere Menge Schlacken im Darm zurückläßt und damit die Bildung einer ordentlichen Kotsäule begünstigt. Es sind erwiesenermaßen die reichlich kleiehaltigen Brotsorten aus Roggenmehl, die besonders viel Schlacken zurücklassen und die sicher ihrerseits auch wieder kräftig anregend auf die Darmtätigkeit wirken. Ihr Nährwert ist allerdings wohl etwas geringer als der von Weizenbrot und von Zwieback. Aus alledem ergibt sich die Regel, daß da, wo **keine Obstipation** besteht, **Weißbrot** und **Zwieback** verabreicht wird, daß man bei geringer Neigung zur Obstipation diesem Weißbrot etwas Schwarzbrot zufügt und bei ausgesprochener **Obstipation** zunächst zur Hauptsache **Schwarzbrot** verwendet, unter Umständen auch speziell das **Grahambrot** und das besonders empfehlenswerte **Simonsbrot** mit verordnet. Ich komme darauf bei Besprechung der Obstipation noch einmal zurück.

An Gemüsen lassen wir alle Gemüsesorten in ganz gewöhnlicher Zubereitungsweise verabreichen und vermeiden nur die schwereren Kohlarten, wenigstens bei denjenigen Kranken, die Magen- und Darmbeschwerden haben. Zum Mittagessen bekommen die Kranken noch etwas Nachspeise in Form von Reis, Gries, Mondaminpudding und ähnlichem, aber in nicht zu großer Menge und etwas gekochtes Obst. Namentlich zur Obstipation neigende Fälle erhalten eine etwas größere Portion Apfelmus oder gekochte Zwetschgen; dies kann da, wo stärkere Obstipation ist, auch am Abend noch einmal wiederholt werden. Da die Erfahrung lehrt, daß rohes Obst bei vielen dieser Kranken Beschwerden verursacht, wie Auftreibungen des Leibes, Völlegefühl usw. und zu Unregelmäßigkeiten der Stuhlentleerung führt, verbieten wir es ganz.

Um nun zunächst an dem mir zur Verfügung stehenden Material zu zeigen, wie sich die Gewichtszunahmen bei dem Lenhartzschen Verfahren gestalten, habe ich diejenigen Krankengeschichten, die mir zugänglich waren, zusammengestellt. Ich kann hier über 450 Fälle von Unterernährungszuständen bei Nervösen, Neurasthenischen, Hysterischen berichten, zu denen noch einige Fälle von Unterernährung aus anderen Ursachen hinzukommen, bei denen das Verfahren wenigstens 14 Tage hindurch durchgeführt werden konnte. Von den Behandelten sind 149 Männer, 290 Frauen und 11 Kinder. Von diesen haben während der Behandlungszeit zugenommen:

Durchschnittliche Zunahme pro Tag	Männer	Frauen	Kinder unter 14 Jahren
unter 100 g	0	8	1
101 bis 120 g	1	8	1
121 " 140 "	5	20	0
141 " 160 "	11	26	2
161 " 180 "	12	41	3
181 " 200 "	20	31	0
201 " 220 "	15	40	0
221 " 240 "	17	32	2
241 " 260 "	17	23	2
261 " 300 "	24	27	0
301 " 340 "	9	23	0
341 " 380 "	11	4	0
381 " 400 "	3	1	0
401 " 450 "	2	5	0
über 450 "	1	1	0
" 550 "	1	0	0
	149	290	11

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß von den Männern keiner eine geringere Durchschnittszunahme pro Tag aufzuweisen hat als mindestens 100 g, während bei den Frauen 8 eine Durchschnittszunahme unter 100 g pro Tag, die Schlechtesten 73 g im Durchschnitt aufzuweisen

haben. Als Durchschnittszunahme pro Tag ist die aus der Division der Gesamtzunahme durch die Zahl der Behandlungstage gewonnene Grammzahl berechnet. Die Tabelle lehrt weiter, daß die meisten Fälle eine tägliche Durchschnittszunahme von 160 bis 300 g aufweisen, daß aber auch noch eine sehr große Reihe der Kranken eine größere Zunahme als 300 g zu verzeichnen haben, von den Männern 27, von den Frauen 34. Von großem Einfluß auf diese Zahlen ist natürlich die Zahl der Behandlungstage und ich gebe deshalb im folgenden noch eine Übersicht über die Dauer der Behandlung der einzelnen Fälle:

Zahl der Behandlungstage	Männer	Frauen	Kinder
10 bis 20	8	12	2
21 " 30	26	54	2
31 " 35	35	38	2
36 " 42	42	77	3
43 " 50	18	40	1
51 " 70	18	49	0
über 70	2	11	1
	149	290	11

Aus dieser Übersicht geht hervor, daß die Mehrzahl keiner längeren Behandlung als 6 Wochen bedurfte und daß eine sehr große Anzahl der Fälle schon nach 4 wöchiger Behandlung entlassen werden konnte. Immerhin bleibt noch ein beträchtlicher Rest, bei dem die Behandlung über die 6. Woche hinaus gedauert hat. Nun muß ich aber hierzu noch besonders hervorheben, daß sich unter den verwandten Fällen sehr viele befanden, die auf den allgemeinen Krankenabteilungen behandelt worden sind und die zum Teil in den Händen von noch jungen und unerfahrenen Assistenten lagen. Da versagt dann oft die psychische Beeinflussung, es lassen sich fast regelmäßig Fehler nachweisen oder es wirken sonst ungünstige Dinge ein, die sich nicht ganz ausschalten lassen und den Erfolg hemmen. Wenn ich dagegen die Fälle überblicke, die unter der Hand von Lenhartz standen und diejenigen, die von mit dem Verfahren vollständig vertrauten Ärzten behandelt wurden, dann sehe ich, daß die Resultate, sowohl was Zunahme wie Kürze der Behandlung anlangt, ganz andere sind, und ich konnte in 12 Jahren immer und immer wieder die Erfahrung machen, daß diejenigen Assistenten, die sich für die Sache interessierten und sich eingehend belehren ließen, im großen und ganzen ebenfalls Ausgezeichnetes erreichten.

Wie aus den graphischen Kurven, die den Verlauf der Gewichtszunahmen bei einzelnen Fällen beleuchten, hervorgeht, sind die Gewichtszunahmen ziemlich gleichmäßig und halten auch in der Zeit, in der die Patienten schon ein nicht unbeträchtliches Maß körperlicher Arbeit zu leisten haben, dauernd an. Wir lassen jeden 3. Tag zur selben Zeit wiegen; damit hat man eine nicht zu häufige, aber auch nicht zu spät ausgeübte Kontrolle über die Gewichtszunahme. Die Zunahmen erfreuen den Patienten und wirken dadurch psychisch außer-

ordentlich günstig ein; bleiben sie aus, oder kommt wirklich einmal eine kleine Abnahme, dann sieht der Arzt nicht zu spät, daß Fehler gemacht werden, er kann diese abstellen, und für den Patienten selbst wird das dann ein Monitum und Ansporn sein, sich mehr Mühe zu geben.

Die Gleichmäßigkeit der Gewichtszunahme, auch zu der Zeit, in der die Kranken schon erhebliche körperliche Arbeit leisten, scheint mir ebenfalls sehr zugunsten des Lenhartzschen Verfahrens zu sprechen, wenn ich sehe, daß Binswanger die Erfahrung ausspricht, daß bei dem Mitchellschen, Playfairschen und seinem eigenen Verfahren auf eine außergewöhnlich rasche Vermehrung des Körpergewichts in der ersten Woche eine relativ geringe Zunahme in der zweiten folgt und umgekehrt. Als durchschnittliche Steigerung des Körpergewichts berechnet Binswanger für die Woche 750 bis 1500 g, doch sind nach seiner Erfahrung Gewichtszunahmen von 3000 g pro Woche durchaus nichts Seltenes. Daraus sieht man, daß die mit dem Lenhartzschen Verfahren erreichten Gewichtszunahmen den andern in keiner Weise nachstehen, obwohl dort die Kranken an Nahrungsaufnahme erheblich mehr zu leisten haben als bei uns.

Es kommt natürlich, und das möchte ich noch ganz kurz besprechen, auch sehr darauf an, daß auch das Pflegepersonal auf die Sache eingeschult ist. Ich habe Schwestern gesehen, bei denen man ohne weiteres sehen konnte, daß sie auf die Intentionen des Arztes eingehen und die einen in der Durchführung einer derartigen Kur ausgezeichnet, sowohl durch psychische Beeinflussung der Kranken direkt, als auch durch energische und gewissenhafte Durchführung aller Anordnungen unterstützt haben; andererseits gibt es Schwestern, die sich von vornherein für die Pflege solcher Kranken nicht eignen, die es aus verschiedenen Gründen nie lernen werden, mit nervösen und neurasthenischen Kranken umzugehen, wodurch eine Kur sehr erschwert werden kann.

Aber mit der Verordnung der Diät ist es nicht getan. Die anderen Heilfaktoren bedürfen ebenfalls sorgfältigster Beachtung und Durchführung, wie dies schon von Mitchell und Playfair immer wieder betont worden ist.

Mitchell teilte seine Kur ein in eine Periode der Ruhe und eine Periode der Übung, und alle späteren Autoren sind ihm darin mehr oder weniger gefolgt. Daß es bei erschöpften und nervös heruntergekommenen Menschen unbedingt erforderlich ist, sie einmal aufs gründlichste körperlich und geistig ausruhen zu lassen, liegt auf der Hand, und daß man da nichts Besseres tun kann als die Kranken zunächst ins Bett zu legen und ihnen alles fern zu halten, was sie psychisch irgendwie ungünstig beeinflussen könnte, dürfte kaum einem Zweifel begegnen. Man darf jedenfalls für alle neurasthenischen, psychisch alterierten und nervösen Menschen ohne weiteres mit Mitchell u. a. die strikte Forderung erheben, daß solche Kranke aus ihrer Umgebung herauszunehmen sind und einer aufs strengste

Tabelle

Fräulein F. K., 22 Jahre, Haushaltungslehrerin

Monatstage	8. VII.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.
Krankheitstage . .	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.
Mattigkeit, aufsteigende Hitze, schlechter Schlaf. Rücken- und Kopfschmerzen.	K.-G.: 45,4 kg K.-L.: 1,54 m										
				46,1 +0,7			47,7 +1,6			48,9 +1,2	
			Ges.-Z.	0,7 kg			2,3			3,5	
									1	1½	2
							Aufstehen:	1 St.	1	1½	2
							Gehen:	10Min.	2 × 10	3 × 10	4 × 10
											Menses
			Gly. S.	I	II	II	I	I	I	I	I
	Allg. Massage. Packung ¾ St.									Mass. ab.	
	Milch: 4 × 200		250		300						
	Eier: 4		6								
	Brot: 4 × 50		60		80		100				
	Das Übrige s. Schema.										

Tabelle

Fräulein M. H., 27 Jahre. 1909 in St. Blasien, rechtsseitige Tuberkulose. Seit mehreren Jahren Magen-

Monatstage	14. VI. 1910	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.
Krankheitstage . .	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
	Gewicht: 53,2 kg Länge: 1,66 m			54,8 + 1,6			55,5 + 0,7		
			Ges.-Z.	+ 1.6 kg			2,3		
									1
								1 St.	1
								10 Min.	2 × 10
		„ganz gut"			„sehr gut"				Lesen 2 × ½ St.
					Schlaf in Ordnung				
	Menses	. . . .]						Halbbad 27°	„
		I	I Bl. –	I	I	I	I	I	II
	Allg. Massage	„	„	„	„	„	„	„	„
				Bismuth 3 × tgl.		„	„	„	„
	Packung 1 St.	„	„	„		„	„		
	Brot: 4 × 50		4 × 60	4 × 80					
	Milch: 4 × 200	4 × 250		4 × 300					
	Eier: 6								
	Das Übrige s. Schema.								

II.

Nervosität; Unterernährung (nach Examen).

19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.	31.	1.VIII.	2.	3.	4.
12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.
			Halbbad		Halbbad		Halbbad		Halbbad		Halbbad		Halbbad		Halbbad	
	49,5			50,2			51,5			52,0			52,6			53,2
	+ 0,6			+ 0,7			+ 1,3			+ 0,5			+ 0,6			+ 0,6
	4,1			4,8			6,1			6,6			7,2			7,8
$2^1/_2$	3	3	"	"	"	4	"	"	"	"	"	"	den ganzen Tag	"	"	"
$2^1/_2$	3	4	"	"	"	4	"	"	"	"	"	"		"	"	"
4 × 15	2 × 15	4 × 20	"	"	„	4 × 30	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
	2 × 20															279 g pro die
																4. Aug. geheilt entlass. „Sehr frisch“.
....	....	....	...]													
I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	
			Pack. ab.													

III.

beschwerden, nervöse Erscheinungen. Zuletzt in Franzensbad niedergebrochen. Ölkur, Opium, Belladonna usw.

23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.	1. VII.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.
56,4			57,3			57,7			59,1			60,5			61,0
+ 0,9			+ 0,9			+ 0,4			+ 1,4			+ 1,4			+ 0,5
3,2			4,1			4,5			5,9			7,3			7,8
1	$1^1/_2$	2	2	3	3	3	"	4	den ganzen Tag	"	"	"	"	"	"
2	2	$2^1/_2$	3	3	3	4	"	4		"	"	"	"	"	"
4 × 10	2 × 15	2 × 10	4 × 15	4 × 20	4 × 20	4 × 25	"	4 × 30	2 × 30	4 × 30	"	"	"	"	"
	2 × 10														325 g pro die
	psych. Alteration 4 × $^1/_2$ St.		2 St. Urlaub		2 St. Urlaub	Röntgenaufnahme. Lungen frei									
"	"	"						"	"	"	"	"	"	"	"
I	I	II	I	I	II	II	I	I	I	I	I	I	I	I	I
"	"	"	"												
2 ×	"	"	"												
		"	"	"	"	"	"								

durchgeführten Isolierung unterworfen werden müssen. Gewöhnlich wird einem dabei von Patienten und Angehörigen entgegengehalten, daß die Isolierung die Kranken viel mehr beunruhige und aufrege als der Konnex mit den Angehörigen. Dadurch darf man sich aber nicht irre machen lassen, denn man wird sein Nachgeben in der Regel zu bereuen haben. Bei solchen Kranken, die lediglich unterernährt sind, ist die strengste Isolierung natürlich nicht so notwendig, wie uns die Fälle lehren, die, auf den allgemeinen Krankenabteilungen behandelt, ausgezeichnete Resultate geben. Wie sehr aber bei manchen derartigen Kranken der Körper der Ruhe bedarf, sieht man am besten daraus, daß sie einmal isoliert und vollständig in Ruhe gelassen, oft 2 mal 24 Stunden fast ununterbrochen durchschlafen. Um nun während dieser Ruheperiode, in der die Kranken nur im Bett liegen, die Muskeln nicht der Bewegung zu sehr zu entwöhnen und auch aus anderen, gleich noch zu besprechenden Gründen, wenden wir in dieser Zeit die allgemeine Körpermassage an, die ein- oder zweimal täglich durchgeführt wird und in der Regel jedesmal nicht länger als 20 Minuten dauern soll. Durch die Massage wird die Ernährung der Gewebe gefördert, Ermüdungsstoffe werden fortgeschafft und die ja bekannte, günstige Einwirkung auf das Nervensystem wird ausgenutzt. Sieht man dann, daß die Kranken sich erholen, so läßt man etwa am 8., spätestens am 10. Tage die Kranken aufstehen und nun neben gleichzeitiger Massage oder ohne diese mit aktiven Muskelübungen beginnen. Man kann bei der Massage auch schon passive und Widerstandsbewegungen ausführen lassen. Am besten verfährt man hier ganz systematisch, indem man immer noch unter größtmöglichster Schonung Tag für Tag die Zeit des Aufstehens und Spazierengehens genau dosiert, täglich um ein bestimmtes Maß ansteigt und so in systematischer Übung in kurzer Zeit eine ganz erhebliche Leistungsfähigkeit erreicht. Aus den beigegebenen Kurven, S. 928, und aus folgender Aufstellung ist am deutlichsten ersichtlich, in welcher Weise wir vorgehen. Ich möchte nur noch darauf hinweisen, daß die Spaziergänge auf 4 Zeiten verteilt werden, so daß immer wieder eine größere Ruhepause zwischen den einzelnen Muskelleistungen eintritt; natürlich hat man darauf zu achten und das Pflegepersonal auf das strengste dazu anzuhalten, die Kranken zu überwachen, daß sie die vorgeschriebenen Zeiten pünktlich befolgen und nicht nach eigenem Belieben und Gutdünken handeln.

Das Aufstehen und Gehen gestaltet sich folgendermaßen:

	9. Tag	**10.**	**11.**	**12.**	**13.**	**14.**	**15.**	**16.**	**17.**
früh	—	1	1	1 1/2	2	—	2 1/2	2 1/2	3
nachm.	1 Std. auf	1	1 1/2	1 1/2	2	—	2 1/2	3	3
Gehen	10 Min.		2×10	3×10	4×10	—	4×15	2×20 2×15	4×15

	18.	**19.**	**20.**	
früh	3	4	5	
nachm.	4	4	5	
Gehen	4×20	4×25	4×30	Maximum!

Vom 21. Tag an ganz auf! 4×30 Min. gehen.

So wird regelmäßig erreicht, daß die Kranken schon in der 3. Woche 2 Stunden, aber in 4 Abteilungen, gehen und dabei doch ganz regelmäßig und erheblich zunehmen. Da das Gehen im allgemeinen nur die Muskulatur des Rumpfes und der Beine in Anspruch nimmt, ist es zweckmäßig, auch etwas für die Arme zu tun, und das erreichen wir am besten mit ebenfalls genau vorgeschriebenen und in der Zahl allmählich steigenden Freiübungen leichter Art, bei denen gleichzeitig recht tief geatmet wird. Dadurch wird einerseits die Zirkulation im Thorax begünstigt; kommen nun noch einige Knie- und Rumpfbeugen hinzu, so wird auch auf die Bauchdecken und auf die Darmtätigkeit günstig eingewirkt. Bedingung ist natürlich, daß die Freiübungen, die 1-, 2- bis 3mal täglich, möglichst ohne Kleidung, ausgeführt werden, nur so verordnet werden, daß sie die Kranken in keiner Weise anstrengen. Aber auch hier sieht man bei gleichmäßigem systematischen Vorgehen ein sehr rasches Zunehmen der Leistungsfähigkeit.

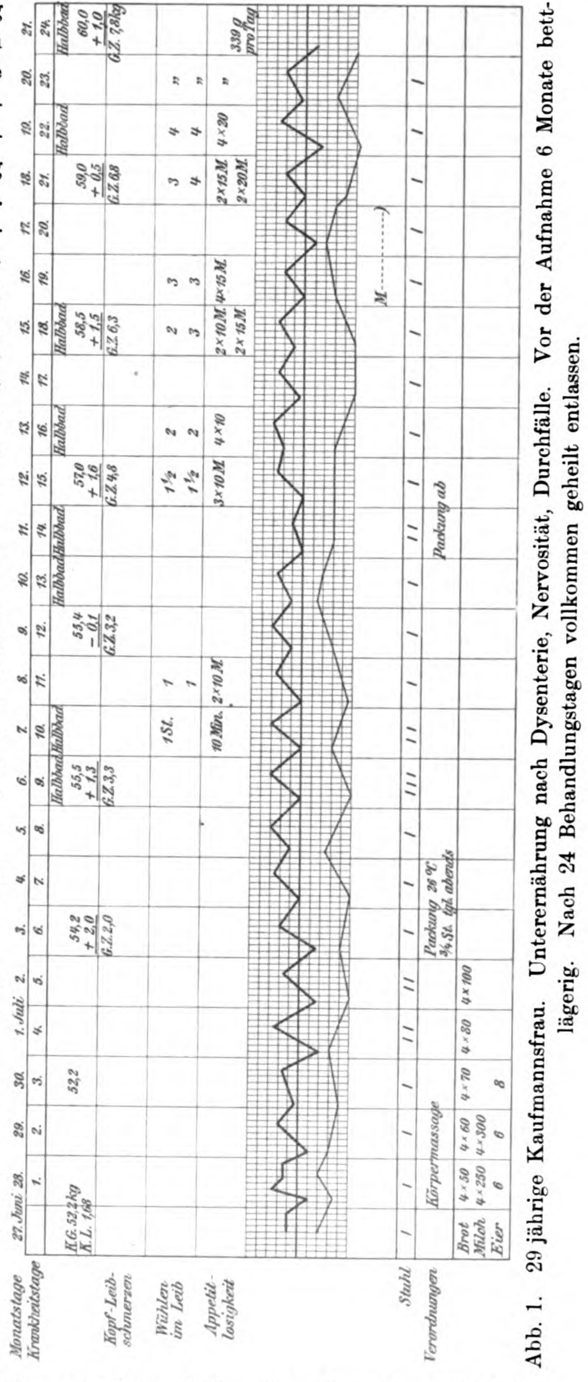


Abb. 1. 29 jährige Kaufmannsfrau. Unterernährung nach Dysenterie, Nervosität, Durchfälle. Vor der Aufnahme 6 Monate bettlägerig. Nach 24 Behandlungstagen vollkommen geheilt entlassen.

Wie ich eingangs schon erwähnt habe, hat bereits Mitchell in der Anwendung der Hydrotherapie einen besonders wichtigen Heilfaktor bei seinen Kuren erblickt und die hydriatische Behandlung der

hier in Frage kommenden Kranken wird in ihrer großen Bedeutung von fast allen Autoren hervorgehoben. Wenn ihr nicht eine so hohe Bedeutung und günstige Einwirkung zukäme, würden auch die Kaltwasser- und Naturheilanstalten nicht so gute Resultate haben. Es ist eine merkwürdige Erscheinung, daß man immer und immer wieder die Erfahrung macht, wie wenig die ausgezeichneten Heilwirkungen des Wassers bzw. der Hydrotherapie im allgemeinen von den Ärzten ausgenutzt werden, und doch sind wir nicht imstande, mit irgendwelchen anderen Maßnahmen so erfrischend, belebend, beruhigend und anregend auf den Organismus einzuwirken, wie mit richtiger Anwendung des Wassers. Bei den hier in Frage kommenden Kranken wenden wir die Hydrotherapie in verschiedener Form an. In erster Linie dient sie uns zur Beruhigung erregter Kranker und zur Beseitigung der Störungen des Schlafes. Man kann es wohl ohne weiteres aussprechen, daß bei allen diesen Kranken auf keine andere Weise so rasch und so sicher die Schlaflosigkeit beseitigt wird, wie mit vernünftigen hydrotherapeutischen Maßnahmen, und ich möchte ganz ausdrücklich betonen, daß wir von der Anwendung von Medikamenten fast ausnahmslos Abstand nehmen.

Als das einfachste Mittel, die Schlaflosigkeit zu bekämpfen, haben sich nach unserer Erfahrung kalte oder laue Einpackungen bewährt. Diese werden des Abends $1^1/_2$ bis 2 Stunden nach der Abendmahlzeit in der Weise verabreicht, daß zunächst eine wasserdichte Unterlage ins Bett gelegt wird und auf dieser ein in kaltes Wasser, unter Umständen auch temperiertes Wasser, getauchtes und gut ausgerungenes Laken ausgebreitet wird. Der Patient wird sofort entkleidet, auf das Laken gelegt und so eingeschlagen, daß das Laken oben bis zum Halse reicht, daß aber die Füße unbedingt herausbleiben. — Ob man die Arme mit einpacken will oder die Packung unter den Armen direkt auf den Rumpf appliziert, wird verhältnismäßig gleichgültig sein. Durch das Herauslassen der Füße wird unangenehmes Kältegefühl, über das die Kranken sonst stets klagen, vermieden. Über die Packung kommt eine Wolldecke, darüber ev. noch die Bettdecke lose aufgelegt, während die Wolldecke an den Seiten fest untergesteckt wird. Mit einer solchen Packung bleiben die Kranken $^1/_2$, $^3/_4$ bis 1 Stunde liegen, werden dann, ohne daß Licht im Zimmer gemacht wird und ohne Unterhaltung rasch von der Packung befreit, abgetrocknet, mit frischer Nachtwäsche versehen und möglichst rasch völliger Ruhe überlassen. Sind sie, was häufig vorkommt, in der Packung eingeschlafen, dann schadet es nicht, sie zu wecken, sie schlafen gewöhnlich sehr rasch wieder ein. In der Regel dauert es nur wenige, 2 bis 3 Tage, bis die Patienten wieder die genügende Anzahl von Stunden schlafen. Daß hierbei der suggestive Einfluß des Arztes ebenfalls von außerordentlich großer Bedeutung ist und nicht fehlen darf, brauche ich kaum hervorzuheben, und ebenso ist es natürlich Sache des Arztes, die folgende Schwierigkeit zu überwinden, mit der man naturgemäß mitunter zu kämpfen hat. Wenn der Körper angefangen hat, sich zu erholen und

das erste große Ruhebedürfnis gestillt ist, dann wachen die Patienten, die vielleicht von abends 9 Uhr an schon geschlafen haben, morgens um 4 oder 5 Uhr auf, langweilen sich und klagen natürlich bei der Morgenvisite über eine schlechte Nacht und ungenügenden Schlaf; dann muß dem Kranken vor Augen geführt werden, daß er durchaus die genügende Anzahl von Stunden geschlafen hat, die er braucht und es muß ihm klar gemacht werden, daß er in einer Zeit, in der er gar keine oder nur wenig körperliche Arbeit leistet, sich stets schont und ruhig verhält, auch keine so große Schlafmenge braucht.

Schlafmittel wenden wir grundsätzlich nicht an, denn damit kommt man nicht zum Ziele. Die unangenehmen Nebenwirkungen aller uns zur Verfügung stehenden Mittel werden viel zu sehr unterschätzt, der mit ihnen erreichte Schlaf ist kein natürlicher, und wenn die Mittel weggelassen werden, sind die Störungen wieder da. Es muß eben auch hier ganz zielbewußt vorgegangen werden, und suggestiver Einfluß des Arztes und Hydrotherapie werden es bei richtiger Anwendung stets erreichen lassen, Schlafstörungen dauernd zu beseitigen. Aus den Seite 928, 931 abgebildeten Kurven ist ersichtlich, wie rasch und einfach sich der gute Schlaf wieder herstellen läßt, wenn man in der oben geschilderten Weise vorgeht.

Manche Kranke schwitzen in den Packungen sehr stark oder sind, wenn der Unterernährungszustand ein besonders großer ist, doch zu empfindlich gegen die Abkühlung; bei ihnen muß man ev. zu anderen Maßnahmen greifen. Da genügt manchmal schon eine kurze kalte Abreibung oder Abwaschung des Oberkörpers oder auch Teilpackungen der Brust, des ganzen Rumpfes und die alten bewährten Wadenwickel. Kommt man mit diesen Maßnahmen wirklich einmal nicht zum Ziele, dann hat man immer noch die Möglichkeit, mit Bädern vorzugehen, und da haben sich uns eigentlich am besten die Halbbäder mit Überguß bewährt. Ihre Dauer soll aber 2 bis 3 Minuten nicht überschreiten und bei sehr heruntergekommenen Patienten nur 1 Minute betragen. Der Überguß wird vom Badewasser oder um einige Grade kühler genommen und aus einer Kanne nur auf Brust und Rücken appliziert, der Kranke dann kräftig frottiert und wieder zu Bett gebracht. Derartige Halbbäder erfrischen außerordentlich, regen den Stoffwechsel kräftig an, ohne dem Körper aber zu viel Wärme zu entziehen. Wir geben sie deshalb auch ohne besondere Indikation, fast regelmäßig bei den Ernährungskuren vom 10. bis 12. Tage an täglich oder mit 1tägiger Pause. Die Temperatur der Halbbäder bemißt man zunächst auf 26 bis 27° R und geht allmählich auf 25, 24, 23, 22° R. herunter.

Es ist mir immer aufgefallen, wie wenig gerade diese so ausgezeichnet wirkenden Halbbäder angewandt werden und daß sie häufig insofern falsch verordnet werden, als den Kranken erlaubt wird, 10 Minuten und länger in einem solchen Bad zu bleiben. Gelegentlich aber doch sehr viel seltener werden auch lauwarme oder warme, mehr oder weniger protrahierte Bäder einmal zur Anwendung gelangen; ich

glaube, man kann da den Neigungen des einzelnen Arztes einen gewissen Spielraum lassen und auch nicht viel dagegen einwenden, wenn den Bädern Fichtennadelextrakt oder ähnliche Ingredienzien hinzugefügt werden; aber es muß verlangt werden, daß dabei die erprobten Regeln der Hydrotherapie auf das sorgfältigste beachtet und nicht, wie man es gar nicht selten sieht, in unglaublichster Weise vernachlässigt werden. Kalte Duschen werden von Nervösen meistens sehr schlecht vertragen und sind deshalb ganz zu meiden, zumal ja bei den gewöhnlichen Vorrichtungen die genaue Einstellung auf eine bestimmte Temperatur unmöglich ist. — Den sonst so sehr beliebten kalten Abreibungen ziehen wir im allgemeinen die Halbbäder vor.

Neben den bisher besprochenen Maßnahmen muß nun aber vor allen Dingen noch auf einen Punkt bei der Durchführung der Kuren, der von der allergrößten Bedeutung ist, eingegangen werden. Nach Mitchell war es vor allen Dingen Playfair, der erkannt hatte, daß ohne eine günstige psychische Beeinflussung der Kranken bei den Nervösen, Neurasthenischen und Hysterischen kein voller Erfolg erzielt werden kann. Es kann auch nach unserer Auffassung keinem Zweifel unterliegen, daß von der richtigen psychischen Beeinflussung der Kranken die Größe des Erfolges abhängt.

Als ich vor 2 Jahren im hiesigen ärztlichen Vereine über dieses Thema sprach und die Erfolge des Lenhartzschen Verfahrens an Kurven, wie ich sie auch hier wiedergebe, demonstrierte, wurde mir entgegengehalten, daß diese ausgezeichneten Erfolge Lenhartz hauptsächlich seiner machtvollen und energischen Persönlichkeit zu verdanken gehabt habe. Das war gewiß durchaus richtig, ich konnte aber damals schon eine Reihe von Kurven zeigen, die von Fällen stammten, die neben mir noch andere Schüler Lenhartz' vollständig allein behandelt hatten mit durchaus dem gleichen Erfolge. Gerade dieser Umstand spricht meines Erachtens außerordentlich für die Güte des Verfahrens, und es kommt nach allem, was ich nun in vielen Jahren von diesen Dingen gesehen habe, nur darauf an, daß der betreffende Arzt in das Verfahren eingeführt wird und sich ernstlich bemüht, die Punkte, auf die es ankommt, vollständig zu erfassen, denn sonst wäre die Tatsache nicht zu erklären, daß einzelne Herren „es konnten", andere nicht. Für die Art und Weise, in der die psychische Beeinflussung zu erfolgen hat, wird man ja niemals Vorschriften geben können. Schottmüller führte damals in der Diskussion sehr richtig aus, daß das sehr vom Temperament und Charakter des einzelnen Arztes abhängig sei, daß der eine seiner Veranlagung nach mehr mit Forschheit solchen Kranken gegenüber auftrete, der andere durch liebevolles Eingehen versuche, dem Kranken näher zu kommen, um ihn so allmählich suggestiv zu beeinflussen. Jedenfalls läuft alles auf eine Wachsuggestion hinaus, man wird aber meines Erachtens doch gewisse allgemeine Regeln darüber aufstellen können. Es bedeutet sicher schon von vornherein eine günstige psychische Beeinflussung für den Kranken, wenn er sieht, daß er aufs sorgfältigste und gründlich untersucht wird. Ist nach der

Untersuchung festgestellt, daß nichts anderes vorliegt als nervöse Störungen und daß eine organische Erkrankung ausgeschlossen werden kann, so ist das dem Kranken mit aller Bestimmtheit und ohne Offenlassen anderer Möglichkeiten oder Zweifel auseinanderzusetzen. Daß in diesem Punkte mancher Arzt versagt und durch seine Unsicherheit schon von vornherein den Erfolg beeinträchtigt oder in Frage stellt, kann man immer und immer wieder sehen. Ich möchte an dieser Stelle das anführen, was Lenhartz in seinem Referat auf dem Kongreß für innere Medizin in Wien 1908 über diesen Punkt gesagt hat:

„Die Zügel, die der Arzt während der Behandlung je nach Lage der Dinge kurz nimmt oder locker läßt, um das Spiel der in Unordnung geratenen Nerven zu lenken, werden nach 4 bis 5 Wochen mehr

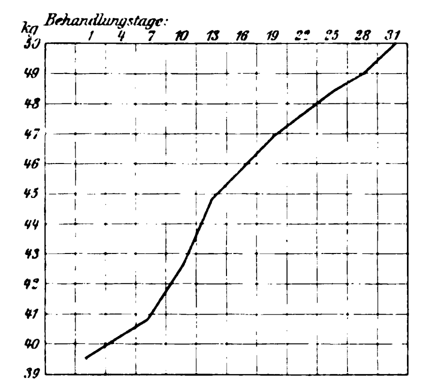


Abb. 2. Frl. C., 19 Jahre. Erschöpfung im Kloster. Körpergew. 39,5 kg. Körperlänge 1,59 m. Zunahme 10,5 kg in 30 Tagen. Durchschn. 350 g pro die.

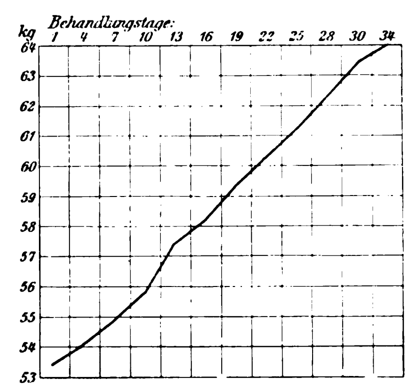


Abb. 3. Herr W., 26 Jahre. Malaria. Erschöpfung. Körpergew. 53,5 kg. Körperlänge 1,69 m. Zunahme 11 kg in 33 Tagen. Durchschn. 333 g pro die.

und mehr in die Hände der Kranken gelegt, wenn sie selbst wieder Herr im eigenen Hause sein können. Es ist wunderbar genug und für den Arzt beglückend und erhebend, wenn er sieht, wie ‚die Selbststeuerung des hochorganisierten menschlichen Körpers', die ja auf dem Zusammenwirken seiner Gewebe beruht, von dem menschlichen Willen beeinflußt werden kann. Wenn der Wille des Arztes den Zellen wieder den besonderen Anstoß zugeführt hat, dessen sie für die Auslösung der ihnen obliegenden besonderen Tätigkeiten und den Ablauf der Gesamtvorgänge bedürfen, dann darf dem gesunden Menschen selbst diese Betriebsleitung unter der weiteren ärztlichen Kontrolle wieder anvertraut werden. Hier ist ein Feld fruchtbarster Tätigkeit für den Arzt geboten, mög' er zum Segen der Kranken wirken."

Diese Sätze wird nur derjenige wirklich verstehen können, der durch die Erfahrung gelernt hat, wie außerordentlich stark gerade manche nervöse Menschen und speziell die meisten Neurastheniker der psychischen Beeinflussung unterworfen sind. Es kommt eben da alles darauf an, daß der Arzt konsequent und sicher bleibt, daß er wohl

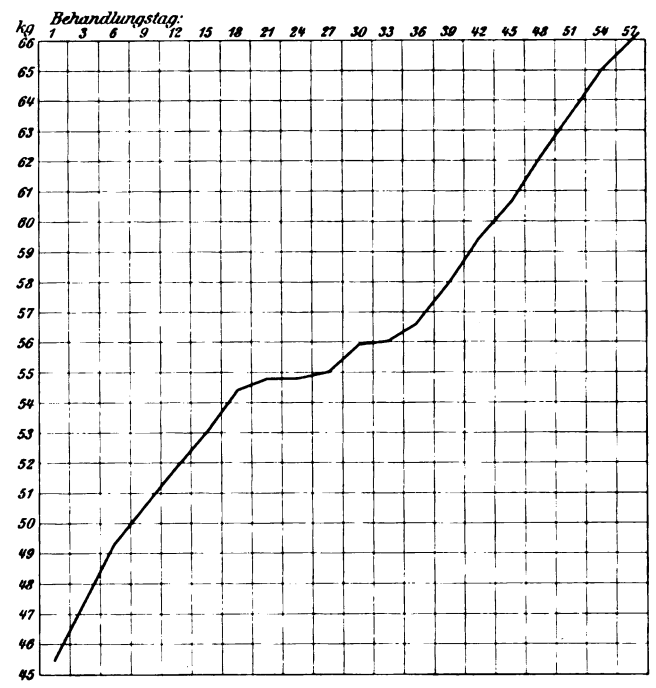


Abb. 4. Herr St., 47 Jahre, Kaufmann. Akute Erschöpfung nach Pneumonie. Körpergew. 45,5 kg. Körperlänge 1,64 m. Zunahme 20,7 kg in 56 Tagen. Durchschnitt pro Tag 370 g.

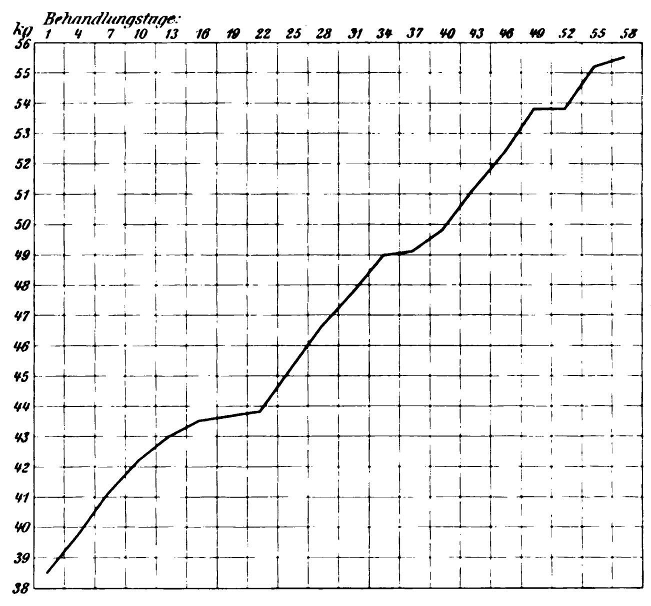


Abb. 5. Frl. R., 16 Jahre. Schwere Macies und Erschöpfung. Anfangsgewicht 38,5 kg. Endgewicht 55,5 kg. Zunahme 17,0 kg = 298 g pro Tag. Geheilt entlassen.

auf die Klagen der Kranken eingeht, auch immer und immer wieder untersucht, aber jedesmal den Kranken beruhigt und sich vor allen Dingen nicht in Widersprüche verwickelt. Allerdings muß zugegeben werden, daß das alles gelernt sein will, und daß auch der Erfahrene in dieser Beziehung immer einmal Fehler macht, die er hinterher einsieht und zu bereuen hat. Es ist auch keine Frage, daß es bei man-

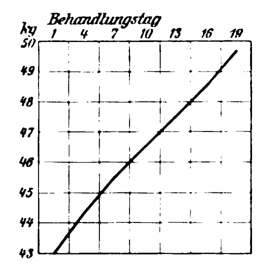


Abb. 6. Frau B., 28 Jahre. Tag der Aufnahme: 3. XI. 06. Erschöpfung bei Pflege des Mannes. Körpergew. 43,0 kg. Körperlänge 1,56 m. Zunahme 6,7 kg in 19 Tagen. 353 g pro Tag.

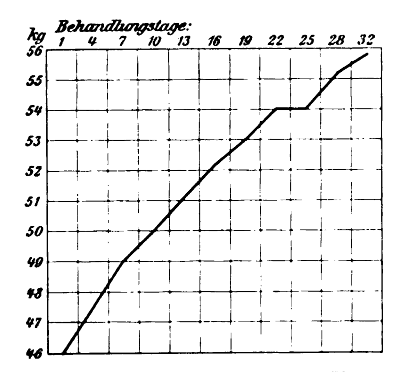


Abb. 7. Frau Sch., 36 Jahre. Körpergewicht 46,0 kg. Körperlänge 1,62 m. Zunahme 9,9 kg in 31 Tagen. Durchschnitt 319 g pro Tag.

chen Kranken ganz außerordentlich schwer ist, zu beurteilen, wie das, was man zu ihrer psychischen Beeinflussung ihnen sagt, in Wirklichkeit auf sie einwirkt und daß es vielfach eine Kunst ist, das Richtige zu treffen. Ein unvorsichtiges Wort, eine besorgte Miene, ein im Gesicht des Arztes vom Patienten abgelesener Zweifel kann den Kranken verstimmen, deprimieren und den Erfolg aufhalten oder in Frage stellen.

Wenn ich mich nun noch den Störungen, die wir bei nervösen und neurasthenischen Kranken am häufigsten zu bekämpfen haben, zuwende, so will ich zunächst auf die Behandlung der chronischen Opstipation eingehen. Die Kurven der Abb. 8, 9, 10 zeigen schwere chronische Opstipationen, und man wird nach den dort verzeichneten Angaben erstaunt sein, wie rasch und wie sicher die Obstipation beseitigt ist. Nach allen meinen Erfahrungen zweifle ich nicht daran, daß es zur Hauptsache die Zusammenstellung der Lenhartzschen Kostverordnung ist, die hier aus den Gründen, die ich oben schon erwähnt habe, so außerordentlich günstig wirkt. Kommt hierzu noch eine je nach Schwere des Falles anfangs 2- bis 3 mal, sonst nur 1 mal durchgeführte kräftige Leibmassage und, was wiederum außerordentlich wichtig ist, eine vernünftige psychische Beeinflussung des Patienten, dann wird man kaum länger als einige Tage brauchen,

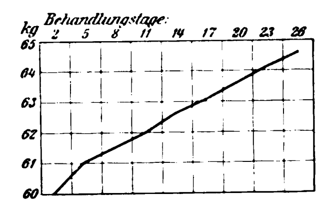


Abb. 8. Frau B., 38 Jahre. Tag der Aufnahme: 2. VII. 05. Seit Mädchenjahren Obstipatio habit. nervos. Körpergew. 60,0 kg. Körperlänge 1,67 m. Zunahme 4,5 kg in 24 Tagen. Vom ersten Tage an regelmäßige Öffnung ohne Abführmittel oder Einlauf.

um die Sache in Ordnung zu bringen. Wenn man sich bei allen diesen Fällen ordentlich klar macht, wodurch die Obstipation hervorgerufen wird, daß sie vielfach nur eine scheinbare ist, indem dem Magen-Darmkanal nicht genügend Nahrung zugeführt wird oder, wie es

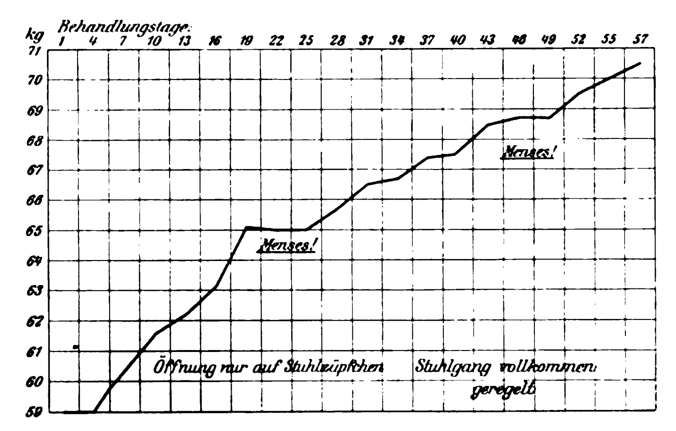


Abb. 9. Fräulein H., 39 Jahre. Neurasthenia gravissina. Obstipatio habitual. grav. Körpergew. 59,0 kg. Körperlänge 1,81 m. Zunahme 11,6 kg in 56 Tagen. Durchschnitt 207 g pro Tag.

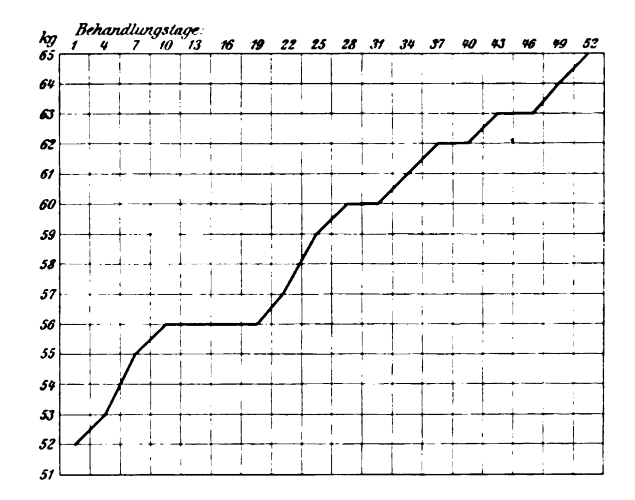


Abb. 10. Frau B., 32 Jahre. Neurasthenia gravis. Obstipatio hab. grav. Körpergew. 52,0 kg. Körperlänge 1,69 m. Zunahme 13 kg in 51 Tagen. Durchschnitt 255 g pro Tag. Vom ersten Tag ab regelmäßige Öffnung ohne Abführmittel.

noch häufiger ist, infolge der vorhandenen Beschwerden eine Kost genommen wird, die keine oder nur ganz geringe Schlacken zurückläßt, dann wird man dadurch auf den richtigen Weg geleitet. Wir haben es seit Jahren beobachtet, und Lenhartz hat immer und immer wieder darauf hingewiesen, daß bei Kranken, denen wegen Ulcus ventriculi eine Ulcuskur verabreicht wird, in der Zeit, in der die Kost

noch eine beschränkte ist, die Kranken 6 bis 10 Tage ohne Stuhlgang sein können, ohne daß man bei täglichem Betasten des Leibes irgendetwas von einer Stuhlansammlung in einem Darmabschnitt nachweisen kann. Man braucht bei diesen Kranken nur dann für Stuhlgang zu sorgen, wenn man einzelne Skybala im Colon descendens nachweisen kann. Dabei haben die Kranken in den Tagen vorher schon eine Kost erhalten, die an Menge derjenigen vieler Unterernährter, die dabei noch in Tätigkeit sind, gleichkommt oder sie übertrifft. Daraus geht hervor, daß diese Kost eben im besonderen Maße ausgenützt wird, sei es

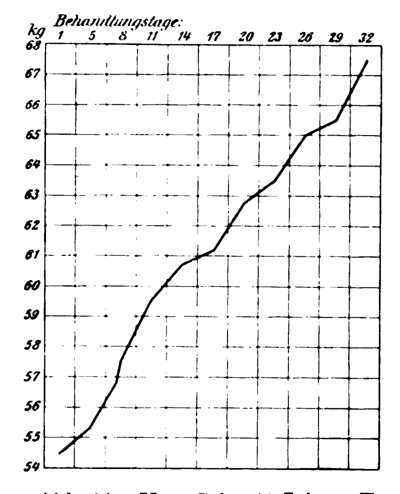


Abb. 11. Herr Sch., 41 Jahre. Tag der Aufnahme: 22.VI. 03. Schwere Neurasthenie. Colitis membranacea seit 6 Jahren nach Obstipation. Körpergewicht 54,5 kg. Körperlänge 1,69 m. Zunahme 13 kg in 32 Tagen. Durchschnitt pro Tag 406 g. Vollkommen geheilt entlassen. 8 Eier. 4 g Brot.

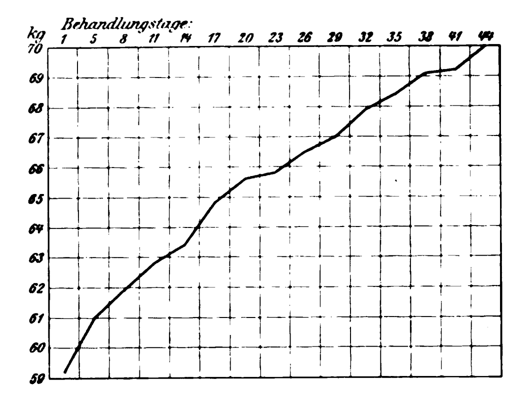


Abb. 12. Herr M., 33 Jahre. Tag der Aufnahme: 29. VII. 05. Neurasthenia gastrointestin., leichte Tetanie. Körpergewicht 59,3 kg. Körperlänge 1,81 m. Zunahme 10,7 kg in 43 Tagen. Durchschnitt 249 g pro Tag.

ihrer Zusammensetzung nach (Milch, Eier, Reis, Fleisch), sei es, weil der durch die schwere Magenblutung geschädigte Organismus das Bestreben hat, die Kost ganz anders auszunützen, als es unter anderen Verhältnissen geschieht. Man sieht, daß derartige klinische Erfahrungen, die in großer Menge und einwandfrei gesammelt sind, einem manches zu denken geben, und daß sie gegenüber manchen theoretischen Erwägungen und experimentell gefundenen Resultaten doch sehr in Gewicht fallen. Und wenn wir nun auf der anderen Seite die Erfahrung machen, daß bei den hier in Frage kommenden Kranken eine chronische Obstipation in kürzester Zeit beseitigt werden kann, wenn wir eine solche Kost verabreichen, die die nötige Kotmenge bildet und dadurch den Darm zur Peristaltik anregt, dann ist nicht einzusehen, warum wir aus schönen theoretischen Erwägungen heraus, ob es sich um eine spastische oder atonische Obstipation handeln könne, ganz knifflige Kostverordnungen

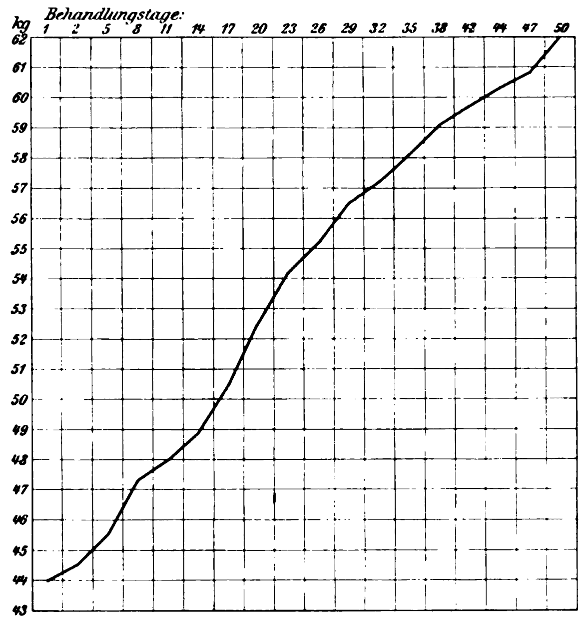


Abb. 13. Herr O., 41 Jahre, Eisenbahnsekretär. Schwere Macies, Hyperacidität. Körpergew. 44,0 kg. Körperlänge 1,66 m. Zunahme 18 kg in 49 Tagen. Durchschnitt 367 g pro die.

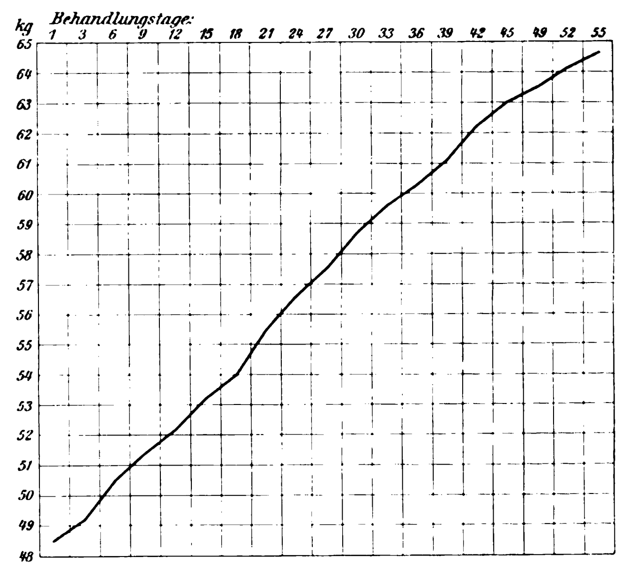


Abb. 14. Herr S., 57 Jahre, Pastor. Tag der Aufnahme: 1. VII. 02. Neurasthenia, Macies, leichte Hyperacidität, Carcinomverdacht. Körpergewicht 48,5 g. Körperlänge 1,69 m. Zunahme 16,1 kg in 54 Tagen. Durchschnitt 296 g pro Tag.

machen sollen oder gar mit **Arzneimitteln** arbeiten sollen. Ich will nicht auf das eingehen, was da in den letzten Jahren speziell auch in

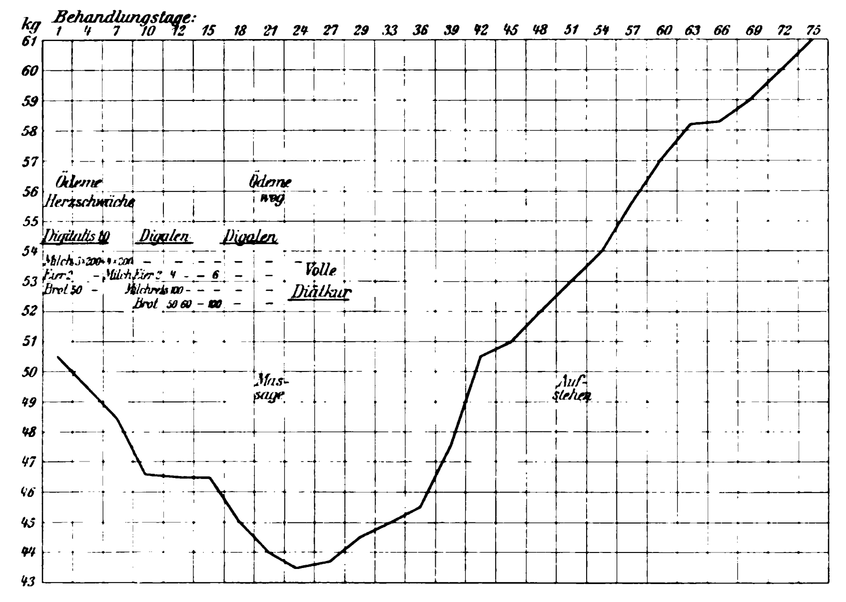


Abb. 15. Herr August L., 22 Jahre. Seit 2 Jahren neurasthenische Magenbeschwerden. Nur noch flüssige Diät. Seit 5 Wochen zunehmende, wechselnde Ödeme. Abnahme an Ödemen 7,0 kg. Dann Zunahme 19,0 kg in 52 Tagen. Durchschnitt 363 g pro Tag. Körperlänge 1,64 m.

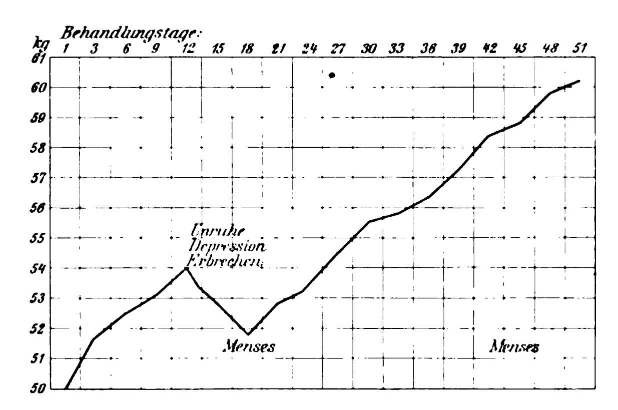


Abb. 16. Frau F., 46 Jahre. Neurasthenie, Magenbeschwerden. Erregungserscheinungen vor den Menses. Körpergew. 50,0 kg. Körperlänge 1,61 m. Zunahme 10,2 kg in 51 Tagen. Durchschnitt: 200 g pro Tag.

Hinsicht auf die Röntgenuntersuchungen (Atropinbehandlung! usw.) uns geboten worden ist, ich scheue mich aber keinen Augenblick, auszusprechen, daß es sich da meines Erachtens um **schwerste Verirrungen der Wissenschaft** handelt. Es waren nicht die schlechtesten Kliniker, die seit Jahren immer und immer wieder gepredigt haben, daß die

besten Mittel zur Bekämpfung einer Obstipation bei Kranken des uns hier beschäftigenden Gebietes eine derbe Kost, Schwarzbrot, Pflaumenmus, Leibmassage und die Erziehung der Kranken zu regelmäßigen Stuhlentleerungen seien. Neben der Leibmassage werden grobes Schwarzbrot und gekochtes Obst als begünstigende Momente mit herangezogen. Die Leibmassage sorgt im Anfang, solange die Funktionen noch daniederliegen, für die mechanische Weiterschaffung des Darminhalts, gleichzeitig aber begünstigt sie die Resorption der aufgenommenen Nahrung, kräftigt die Darmwand, so daß diese wieder zu besserer Arbeit befähigt wird und wirkt sicher auch manchmal suggestiv. Gerade das letztere ist auch hier nicht zu unterschätzen und die Erziehung der Kranken zu regelmäßigen Stuhlentleerungen ist ebenfalls außerordentlich wichtig. Daß man in schweren und verschleppten Fällen, namentlich bei Patienten mit hysterischem Einschlag und solchen, die schon mehrfache Kuren gemacht haben, mitunter sehr großen Schwierigkeiten begegnet, kann nicht in Abrede gestellt werden. Ich rechne sie aber zu den Ausnahmen und ich glaube, die Kurven der Fälle, die ich beigegeben habe (siehe Abb. 8, 9, 10), zeigen aufs deutlichste, wie rasch und sicher mit unserer Methode auch schwere chronische Obstipationen beseitigt werden können. Ich hatte im vorigen Jahre Gelegenheit, folgenden Fall zu beobachten (s. Tab. IV):

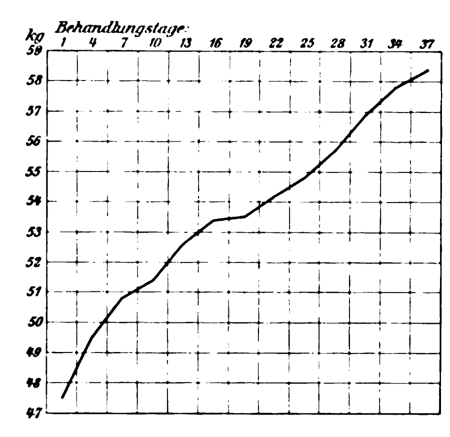


Abb. 17. Frau L., 37 Jahre. Körpergewicht 47,5 kg. Körperlänge 1,58 m. Zunahme 10,9 kg in 36 Tagen. Durchschnitt 303 g pro Tag.

R., 26 jähriger Architekt, seit dem 14. Lebensjahr Obstipationsbeschwerden. 1903 erste Kur in Kissingen, Massage, Wechselstrom, Brunnen plus Karlsbader Salz; Befinden dabei gräßlich. 1905 mehrere Kuren, bekam eine Zeitlang überhaupt nur Spinat, 1906 6 Tage in Universitätsklinik sorgfältigste Beforschungen. Röntgenuntersuchung, darauf Kur in einem Sanatorium, Obstbrei mit kaltem saurem Rahm, kalte Sitzbäder, Hormonaleinspritzungen 8 mal; während der Kur in Ordnung, nach der Entlassung sofort wieder Beschwerden, seitdem ohne Abführmittel fast niemals Stuhlgang. Wie aus der Kurve ersichtlich ist, hat der nicht besonders unterernährte Herr hier vom 5. Tage an regelmäßig ohne jede Nachhilfe Stuhlgang und ist seitdem, wie ich bestimmt weiß, vollständig in Ordnung geblieben.

Daß man in sehr hartnäckigen Fällen, namentlich bei solchen Kranken, die sehr harten Stuhl haben, im Anfang noch etwas nachhelfen muß, liegt ja auf der Hand, aber ich halte es für vollkommen verkehrt, dann irgendein Abführmittel zu geben. Dadurch wird der Darm nur wieder von neuem gestört und die Entleerung wieder zu reichlich, so daß die Sache nicht in Ordnung kommen kann. Dann

genügt es vollständig, einen einfachen Warmwassereinlauf von 250 bis 300 ccm zu verabfolgen; wirkt dieser Einlauf nicht, dann ist das ein Zeichen, daß im Rectum noch nicht so viel angesammelt ist, als zur Auslösung einer ordentlichen Defäkation nötig ist, und wirkt er, dann wird nicht mehr entleert, als zur Entleerung vom Darm fertig verarbeitet ist. Wenn das unter Umständen dann auch den Kranken klargemacht wird, so wird das viel zu ihrer psychischen Beruhigung beitragen. Hat man zunächst ein- oder zweimal einen Einlauf gebraucht, so kann man nun für die nächsten 2 oder 3 Male, wo es sich als nötig erweist, ein Glycerinsuppositorium einführen, wenn man ein solches nicht schon von Anfang an verwendet hat. Auch hier gilt das gleiche, was ich von den Einläufen gesagt habe: wirkt es, so ist es gut, und wirkt es nicht, dann sieht man daraus nur, daß noch nicht genügend Kot im Mastdarm

Tabelle IV.

Herr R., 26 Jahre. Langjährige Obstipation. Aufgenommen 28. Nov. 1912, Entlassen 11. Dez. 1912.

Kalendertage Behandlungstage	28. XI. 1.	29. 2.	30. 3.	1. XII. 4.	2. 5.	3. 6.	4. 7.	5. 8.	6. 9.	7. 10.	8. 11.	9. 12.	10. 13.	11. 14.
Körpergew. in kg	61,0			61,9			62,5			62,5			62,9	
Körperlänge 1,75 m											Gesamtzunahme 1,9			
Leibmassage				3×	3×	3×	3×	3×	2×	2×	1×	1×	—	—
					Halbbad	"	"	"	"	"	"	"	"	
					27°	"	"	26° R		25° R				
						Überguß 17° R								
Kost: Milch	4×250	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	
Kost: Fleisch	ca. 250	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	
Kost: Brot	220 g	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	
Kost: Eier	6	"	"	"	"	4	"	"	"	"	"	"	"	
Kost: Sonstiges				Butter; Gemüse, gekochtes Obst, Kartoffeln, Reisspeisen zu Mittag.										
Aufsein: Vorm.	4 Std.	"	"	"	"	4	"	"	"	ganz	"	"	"	
Aufsein: Nachm.	3 "	"	"	"	"	4	"	"	"	auf				
Körperbewegung:	2×10 Min.	"	3×10	4×10	4×15	4×20	4×25	4×30	"	"	"	"	"	
							Freiübungen							
Stuhlgang		Glycerin suppos.	"	"	spontan									
		‖	I	I	‖	I	I	I	I	I	I	I	I	

ist. Wie sehr aber auch der suggestive Einfluß hier von Bedeutung ist, geht daraus hervor, daß bei manchen Fällen schon das scheinbare Einführen eines Glycerinzäpfchens eine prompte Stuhlentleerung bewirkt.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich auch einige Worte über die Colitis membranacea sagen. Wenn man da sieht, was bei dieser Neurose, und um etwas anderes handelt es sich doch sicher nicht, an medikamentösen Verordnungen und Diätvorschriften schon alles zusammengestellt worden ist, und auf der anderen Seite sieht, daß mit der Verabreichung einer ganz derben, gemischten Kost bei Behandlung des allgemein nervösen Zustandes des betreffenden Kranken eine prompte Beseitigung der Erscheinungen bewirkt werden kann, dann kann man nur den Kopf schütteln und all die Maßnahmen, die da vielfach getroffen werden und in der Regel nicht zum Ziele führen, ebenfalls in das Reich der Verirrungen unserer Wissenschaft verweisen. Ich verweise auf die Fälle Abb. 11, die mit unserer Diät, wie aus den Kurven ersichtlich ist, in kürzester Zeit prompt abgeheilt sind.

Von den hier am meisten vorkommenden Formen nervöser Störungen machen wohl die meisten Schwierigkeiten die Fälle von Hyperacidität. Woran es liegt, daß man in Norddeutschland viel häufiger die Hyperacidität zu Gesicht bekommt, während in Süddeutschland nach manchen vorliegenden Arbeiten die Hypacidität häufiger ist, läßt sich schwer sagen. Es muß aber doch wohl mit der Kost in irgendeinem Zusammenhang stehen und ist vielleicht auf den stärkeren Fleischgenuß des Norddeutschen bei verhältnismäßig geringer Kohlehydratzufuhr zurückzuführen. Auf die verschiedenen Behandlungsformen der Hyperacidität, wie sie in den Lehrbüchern gegeben werden, will ich nicht eingehen, denn die von Lenhartz bei uns inaugurierte weicht so vollständig von den sonst üblichen Methoden ab, daß ich mich hier allein mit ihr beschäftigen kann. Wenn wir die Anamnesen der Kranken, die an Hyperacidität leiden, uns genauer ansehen, so werden wir in der Regel finden, daß eine vollständig unzweckmäßige Lebensweise zu der Hyperacidität geführt hat. Solche Menschen gehen an ihr Tagewerk ohne oder mit nur ganz geringem Frühstück, sind dann stundenlang intensiv geistig tätig, ohne sich die Zeit zu lassen, Nahrung zuzuführen, so daß sie oft nach 6- und 7stündiger Arbeitszeit die erste ordentliche Nahrung bekommen. Daß das auf die Dauer nicht gut gehen kann, liegt auf der Hand, und daß mit dem Einsetzen von Magenbeschwerden die Nahrungsaufnahme eine noch schlechtere und unzweckmäßigere wird, schließt den Circulus vitiosus. Dann setzt die Unterernährung ein, die Widerstandsfähigkeit läßt nach, mit Natrium bicarbonicum und anderen Medikamenten werden die Beschwerden bekämpft, bis es schließlich einfach nicht mehr geht. Die Beschwerden bringen die Kranken zu den verrücktesten Diätzusammenstellungen, und ärztlicherseits wird ebenfalls sehr viel verordnet, was hier zweifellos unzweckmäßig ist. Es bilden sich atonische

Zustände des Magens aus, die einmal ihre Ursache haben können in der Zufuhr größerer Flüssigkeitsmengen, zur Hauptsache wohl aber auf die durch die Austrocknung und Abmagerung bedingte Erschlaffung der Gewebe zurückzuführen sind. Sind einem diese Ursachen klar, dann ist die richtige Therapie auch gegeben. Solche Kranke müssen auf das peinlichste ihre Mahlzeiten einhalten, dürfen keine zu großen Pausen zwischen den Mahlzeiten lassen, müssen die Flüssigkeitsmenge einschränken und in einen guten Ernährungszustand gebracht werden.

Da wir wissen, daß die Salzsäure des Magens durch nichts so gut gebunden wird, wie durch Eiweiß, so ist es selbstverständlich, daß man eine eiweißreiche Kost zuführt.

Der Einwand, daß die Eiweißsubstanzen gerade die Salzsäureproduktion steigerten, ist bereits von Riegel widerlegt, der gezeigt hat, daß bei bestehender Hyperchlorhydrie die vorwiegende Zufuhr von Proteinsubstanzen die rationellste Ernährung ist. Das gleiche lehren experimentelle Untersuchungen von Fleischer über die Bindung verschiedener Nahrungsmittel.

Trotz dieser und noch anderer Widerlegungen sieht man auch heute noch, daß in den meisten Diätvorschriften für Kranke mit Hyperacidität die Eiweißzufuhr beschränkt oder gar vermieden wird.

Nun liegt aber die Sache doch so: wenn wir durch reichliche Zufuhr von Eiweiß die überschüssige Säure binden und unschädlich machen, dann hören die ungünstigen Einwirkungen der Hyperacidität auf die Magenwand auf und die Reizzustände in den Nervengebieten werden allmählich schwinden. So lehrt denn auch die Erfahrung, daß mit der Zuführung einer gemischten eiweißreichen Kost in nicht zu langen Pausen und mit pünktlichem Einhalten der Mahlzeiten man die Hyperacidität beseitigen kann. Daß dabei auch die übrigen Heilfaktoren psychische Beeinflussung, Hebung des Allgemeinzustandes, Hydrotherapie natürlich mit in Frage kommen, ist selbstverständlich. Gerade die ausgezeichneten Erfolge, die Lenhartz bei der Behandlung der Hyperacidität mit seiner Diätvorschrift gesehen hatte, veranlaßten ihn seinerzeit, seine von den bisherigen Prinzipien so sehr abweichende Behandlung des Ulcus ventriculi in die Wege zu leiten. Hier haben wir es ja auch meistens mit einer Hyperacidität zu tun, wie verschiedene Arbeiten lehren.

Wirsing hat durch fortlaufende Untersuchungen festgestellt, daß als Abschluß der nach Lenhartzscher Vorschrift geleiteten Behandlung Ulcuskranker tatsächlich eine gleichmäßige und ausgiebige Verminderung der Acidität in jedem einzelnen Falle seiner aus 42 Fällen bestehenden Reihe nachweisbar war.

Wenn man alles dies zusammennimmt und sich vor allen Dingen auch klar macht, daß die guten Erfahrungen in einer so großen Zahl von Fällen, wie sie uns vorliegen, doch noch wesentlich wichtiger sind als alle Experimente und zum mindesten den Wert eines

groß angelegten Experiments beanspruchen dürfen, dann wird man speziell für die Fälle von Hyperacidität, die gegen die reichliche Eiweißzufuhr erhobenen Bedenken ohne weiteres fallen lassen.

Das einzige Arzneimittel, das wir bei der Behandlung der Hyperacidität anwenden, ist das Bismutum subnitricum, von dem wir annehmen dürfen, daß es die Magenwand, die es bedeckt, vor der Einwirkung überschüssiger Säure schützt. Es kann aber nicht in Abrede gestellt werden, daß, so glatt man einzelne Fälle von Hyperacidität zur Heilung bringt, so groß bei manchen anderen die Schwierigkeiten sein können. Solche Fälle müssen natürlich, wenn man sie einigermaßen in Ordnung gebracht hat und aus der Behandlung entläßt, streng dazu angehalten werden, ihre Mahlzeiten auf das pünktlichste einzuhalten und lange Zeit hindurch unter Vermeidung aller Schädlichkeiten eine zweckmäßige Kost nach den obigen Prinzipien durchzuführen. Solche Leute müssen aber auch, und das ist oft viel wichtiger als alle sonstigen Verordnungen und gilt auch für alle übrigen hier in Frage kommenden Kranken, zu einer Hygiene der Arbeit erzogen werden. Was man in dieser Beziehung bei sorgfältiger und darauf gerichteter Erhebung der Anamnese bei manchen Menschen feststellen kann, spottet jeder Beschreibung. Mit Biomalz, Hämatogen, Somatose und ähnlichen Dingen werden die Beschwerden zu bekämpfen versucht und die Ursache allen Übels, die unzweckmäßige Lebensweise, geht ruhig ihren Gang. Hier Ordnung zu schaffen, den Kranken vernünftig zu belehren, ist eine viel wichtigere und durchaus wissenschaftlichere Aufgabe des Arztes als das Verabreichen von in ihren Wirkungen mehr oder weniger fragwürdigen Medikamenten und die Anwendung all der sonstigen Kinkerlitzchen, denen man hierin so vielfach begegnet. Daß man dabei oft auf ein unglaubliches Maß von Unvernunft bei den Patienten stößt, weiß jeder erfahrene Arzt, ich habe aber noch nie gesehen, daß man mit energischem Zufassen nicht erreicht hätte, was man will.

Zahlreiche Erfahrungen haben uns nun gelehrt, daß wir mit der Anwendung der Lenhartzschen Diätvorschriften nicht nur bei nervösen, neurasthenischen und einfachen Unterernährungszuständen sehr gute Resultate erzielen, sondern daß sich das Verfahren auch mit vorzüglichen Erfolgen anwenden läßt, wenn es gilt, bei anderen Erkrankungen eine Kräftigung des Organismus und Hebung des Ernährungszustandes zu erzielen. In erster Linie nenne ich hier tuberkulöse Erkrankungen, von denen wir ja wissen, daß manche Fälle ausheilen, wenn es gelingt, sie in ihrem Kräftezustand beträchtlich zu heben. Ich habe eine ganze Reihe von Fällen gesehen, die im Anfangsstadium zur Behandlung kamen und die nach einer Gewichtszunahme von 20 bis 30 Pfund ausgeheilt sind. Kombiniert man das Verfahren bei fortgeschritteneren Fällen noch mit einer spezifischen Behandlung, dann gibt das so gute Resultate, wie sie auch in Lungenheilstätten und

Sanatorien kaum erzielt werden. Auch bei Morbus Basedowii kann man ganz erhebliche Gewichtszunahmen erreichen.

Es liegt in der Art der hier in Frage kommenden Fälle, daß ein bestimmter Zeitpunkt, an dem die Heilung eingetreten ist, nicht angegeben werden kann. Im großen und ganzen wird man die Kranken aber als geheilt betrachten können, wenn die Beschwerden geschwunden sind und wenn sie so gekräftigt sind, daß man sie nun wieder dem Leben und ihrem Beruf anvertrauen kann. Selbstverständlich müssen sie aber, wenn sie entlassen werden, sorgfältigst darüber belehrt werden, wie sie zu leben haben, muß ihnen klar gemacht werden, in welcher Weise sie Schädlichkeiten vermeiden können und worauf es bei einer vernünftigen Lebensweise vor allen Dingen ankommt. Den Leuten ist einzuschärfen, daß sie ihre Mahlzeiten pünktlichst einhalten, keine zu großen Pausen machen, daß sie ihr Gewicht kontrollieren und darüber wachen, daß nichts von dem Gewonnenen wieder verloren wird. Ein Teil der Kranken wird ja entlassen, ohne daß das volle normale Gewicht erreicht ist und es steht bei diesen nichts im Wege, sie auch längere Zeit nach der Entlassung noch auf eine Diät zu setzen, bei der sie selbst bei Ausübung ihres Berufes noch zunehmen und zwar in beträchtlicher Weise. Wenn man darauf hält, daß diese Leute noch jeden Tag 1 Liter Milch trinken, 2 bis 4 Eier und mindestens 200 g Brot neben dem, was ihnen der häusliche Mittagstisch sonst bietet, zu sich nehmen, dann verlangt man nichts von ihnen, was sie nicht ohne Schwierigkeit leisten könnten und man wird dabei in der Regel noch ganz schöne und gleichmäßige Gewichtszunahmen sehen und die Erfahrung machen, daß die Leistungsfähigkeit dauernd steigt Die meisten Kranken sehen das auch ein und wachen selbst darüber, wenn sie richtig belehrt sind, daß sie sich das Errungene erhalten. Es gibt natürlich auch Unvernünftige, die auch nach der Entlassung noch einer strengeren Überwachung bedürfen, oder die, wenn man sie aus den Augen verliert, nach Monaten oder Jahren noch mal einer Kur bedürfen; die gehören aber zu den Ausnahmen. Wir sind auch gar nicht dafür, daß die Kranken, wie es so häufig geschieht, nach der Kur noch „zur Erholung“ oder „zur Nachkur“ irgendwohin aufs Land oder in einen Badeort geschickt werden, denn sie sollen eben nach der Kur so gekräftigt sein, daß sie das nicht mehr nötig haben und daß sie mit den entsprechenden Verhaltungsmaßregeln allen Anforderungen, die an sie herantreten, gewachsen sind.

Ist es an sich eine außerordentlich dankbare Aufgabe für den Arzt, solche Unterernährungszustände zu beseitigen und die Kranken zu kräftigen, so halte ich es für eine noch viel wichtigere und noch viel schönere Aufgabe, hauptsächlich für den praktischen Arzt, der die Anfänge der Unterernährungszustände und nervöser Erschöpfung in seiner Sprechstunde zu sehen bekommt, durch zweckmäßige Verordnungen und Erziehung der Patienten zu einer vernünftigen Lebensweise vorzubeugen und zu verhindern, daß die Kranken einer Ernährungskur in klinischer Behandlung bedürfen. Vor dieser Auf-

gabe steht der Arzt namentlich in der Großstadt täglich, und wenn er neben einfachen hydrotherapeutischen Vorschriften den Kranken eine Ernährungsweise nach den Prinzipien der genau eingehaltenen Mahlzeiten, ohne zu lange Pausen mit eingeschränkter Flüssigkeit und einer gemischten, aber vor allem einer eiweiß- und kohlehydratreichen Kost verordnet und für „Hygiene der Arbeit“ sorgt, dann wird er zu seiner großen Freude manchen Patienten vor einer Kur im Krankenhause oder der Klinik bewahren.

Literatur.

1. Best und Cohnheim, Über die Verweildauer von Flüssigkeiten im Magen. Hoppe-Seylers Zeitschr. für physiol. Chem. **69**. Heft 2.
2. Binswanger, Zur Behandlung der Erschöpfungsneurosen. Zeitschr. f. Psychol. 1884.
3. — Über das Mitchellsche Heilverfahren. Therap. Monatshefte. 1887.
4. — Die Pathologie und Therapie der Neurasthenie. Jena 1896.
5. — Ernährungskuren bei Nervenkrankheiten. Handb. der Therapie innerer Krankheiten. Pentzoldt-Stintzing 1903.
6. Burkart, Zur Behandlung schwerer Formen von Neurasthenie und Hysterie. Sammlung klinischer Verträge von Volkmann. Nr. 245.
7. Kißling, Sitzungsberichte des Hamburger Ärztlichen Vereins. 1911.
8. Lenhartz, Über die Behandlung des Magengeschwürs. Jahrbücher der Hamburger Krankenanstalten. **10**. 1906.
9. — Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin. Wien 1908.
10. Mitchell, Fat and Blood. Deutsch von Klemperer. Berlin 1887.
11. Playfair, Die systematische Behandlung der Nervosität und Hysterie. Deutsch von Tischler. Berlin 1883.
12. Umber, Lehrbuch der Ernährung. Berlin-Wien 1909.
13. Wirsing, Zur Diagnostik und Behandlung des Magengeschwürs. Arch. f. Verdauungskrankh. **11**. Heft 3.

Autorenregister.

Die *kursiv* gedruckten Zahlen beziehen sich auf die Literaturverzeichnisse.

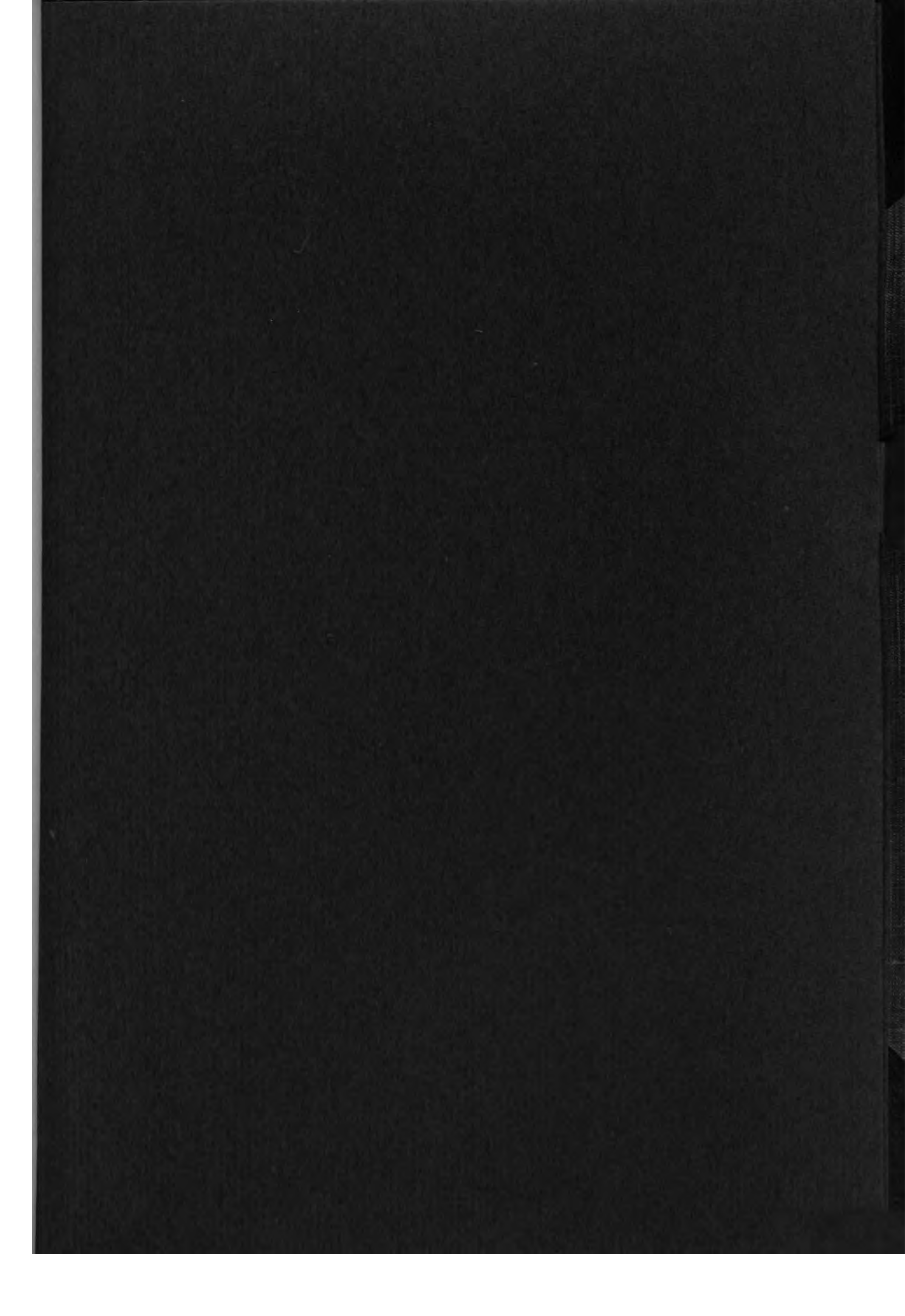
Sachregister.

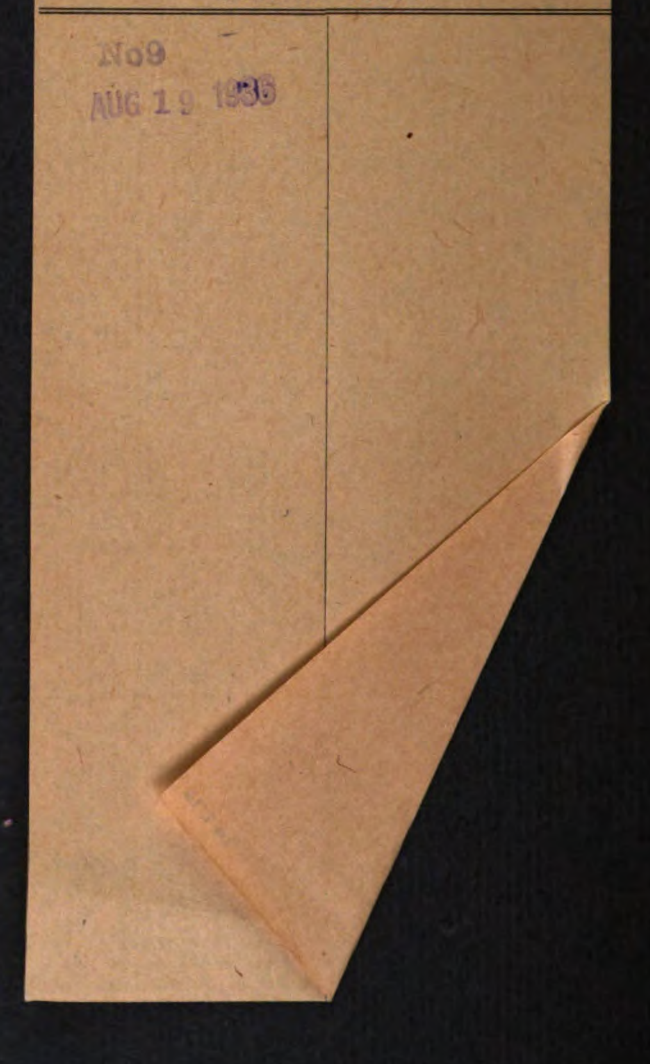
Inhalt der Bände I—XII.

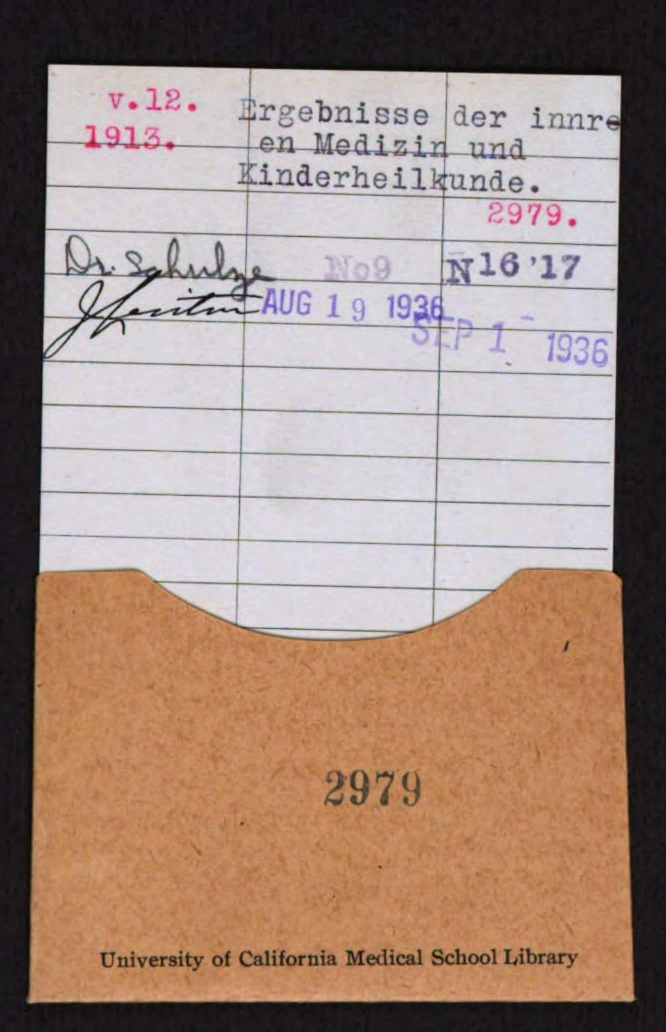
I. Autorenregister.

II. Sachregister.









v.12.
1913.
Ergebnisse der innren Medizin und Kinderheilkunde.
2979.
Dr. Schulze
No9
N16 '17
AUG 19 1936
SEP 1 1936
2979
University of California Medical School Library

